

**Grado en ODONTOLOGÍA**

**Trabajo Fin de Grado**

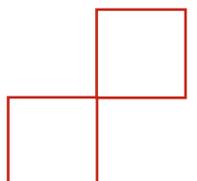
**Curso 2021-22**

**TÍTULO DEL TFG**

**El efecto del probiótico *Lacticaseibacillus rhamnosus* para la prevención de caries en esmalte en pacientes jóvenes: revisión sistemática**

**Presentado por: Margaux DANNEELS-CASABIANCA**

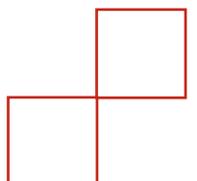
**Tutor: Dra. Nicla FLACCO**





**Universidad**  
**Europea** VALENCIA

**Campus de Valencia**  
Paseo de la Alameda, 7  
46010 Valencia  
[universidadeuropea.com](http://universidadeuropea.com)

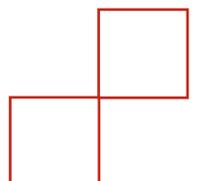


## **AGRADECIMIENTOS:**

Muchos de quienes hacemos por primera vez un Trabajo Final de Grado nos autoexigimos constantemente, no solo con los plazos para finalizar los estudios y obtener la tan preciada titulación, sino también en cuestiones más personales. Esto significa que, a medida que va transcurriendo el tiempo, todo gira en torno a este escrito. Ante esta situación pido perdón y a la vez doy las gracias por su paciencia a mis amigas y a mi novio. A mi mejor amiga Julie, gracias por la constante presencia, el apoyo durante este año difícil, gracias por las risas a pesar de las 4 horas seguidas escribiendo el TFG en la biblioteca de la universidad, nos apoyamos mutuamente y valió la pena. A mis amigas, Sabrina, Kenza y Agathe, gracias por sus consejos preciosos y por la motivación en todo momento, gracias a que me entendieron en los momentos en los que no podía salir por las tardes o ir a broncearme a la playa. Gracias a mi novio por aguantarme hablar de probióticos, de caries y de otras cosas raras, por apoyarme y darme ganas de no rendirme nunca. Quiero agradecerles a mis padres y a mi hermana su dedicación. Sin ellos y su apoyo incondicional no lo hubiese conseguido. Gracias por enseñarme que el esfuerzo da frutos y que soy yo quien debe luchar por lo que quiere, por esta carrera exigente. Por otro lado, le agradezco a mi profesora de TFG, Monica Isabel Perdomo Lovera por su ayuda con el seguimiento del TFG y su presencia y escucha cuando era necesaria. Por último, una mención especial para una verdadera comprometida con la causa y que fue mi guía, una persona a quien aprecio mucho, mi tutora, Nicla Flacco, gracias por su seguimiento constante y por siempre insistir en ir más allá, por aguantar mis preguntas y mis dudas a las once de la noche, por su paciencia y su dedicación. No ha sido fácil, pero ha valido la pena el esfuerzo y sus constantes palabras de aliento. Estoy agradecida por haber dedicado su tiempo en dirigir este TFG y por su atenta lectura.

De todos he aprendido algo y los llevaré siempre conmigo en mi corazón.

Para terminar, gracias a mí misma porque lo merezco después de tantos esfuerzos.



## ÍNDICE DE CONTENIDOS:

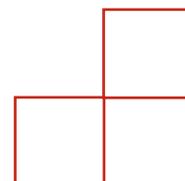
Listado de símbolos y siglas.....	1
Resumen/abstract.....	2
Palabras clave.....	4
Introducción.....	5
<b>1 Microbiota oral en salud y en caries.....</b>	<b>5</b>
1.1 Microbiota oral.....	5
1.2 Beneficios del microbiota oral.....	5
1.3 Asociación entre el biofilm de la placa dental y caries.....	6
1.4 Microbiología de las caries.....	7
1.5 <i>Streptococcus mutans</i> .....	8
<b>2 Los probióticos y su acción en la salud bucal.....</b>	<b>9</b>
2.1 Diferentes cepas de probióticos.....	10
2.2 <i>Lactobacillus</i> .....	10
2.3 <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> .....	11
2.4 Mecanismo de acción de los probióticos sobre el biofilm dental.....	12
2.5 Efecto de los probióticos en la caries dental.....	12
<b>Justificación, Hipótesis y Objetivos.....</b>	<b>14</b>
<b>Materiales y métodos.....</b>	<b>15</b>
- Criterios de elegibilidad de los estudios.....	15
- Identificación pregunta PICO.....	16
- Estrategia de búsqueda y fuentes de información.....	16
- Proceso de selección, variables del estudio, extracción y análisis de datos.....	18
- Valoración de la calidad y evaluación del riesgo de sesgo.....	18

### Campus de Valencia

Paseo de la Alameda, 7

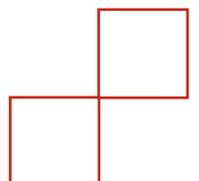
46010 Valencia

universidadeuropea.com





- Síntesis de los datos.....	19
<b>Resultados.....</b>	<b>20</b>
- Selección de estudios. Flow chart.....	20
- Características de los estudios revisados.....	22
- Evaluación metodológica y riesgo de sesgo.....	23
- Síntesis de los resultados.....	25
<b>Discusión.....</b>	<b>34</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>41</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>42</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>47</b>
- Guía PRISMA 2020.....	47
- Formato artículo.....	49



## **Listado de símbolos y siglas**

*L. rhamnosus*: *Lacticaseibacillus rhamnosus*

*S. mutans*: *Streptococcus mutans*

*S. dentisani*: *Streptococcus dentisani*

ICDAS: Sistema Internacional de Detección y Evaluación de Caries

G.E.: Grupo Experimental

G.C.: Grupo Control

CA: Capacidad amortiguadora

**Resumen:**

**Introducción:** La caries dental es una de las enfermedades más prevalentes en la población mundial, y más en los países en desarrollo. Si bien la prevención tradicional se enfoca en la eliminación de las bacterias cariogénicas, estudios más recientes plantean la posibilidad de mantener el equilibrio de la microbiota oral y revertir la disbiosis asociada a esta enfermedad, administrando dosis adecuadas de bacterias probióticas, como el *Lacticaseibacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*).

**Objetivo:** Esta revisión pretende analizar la literatura existente sobre la eficacia del *L. rhamnosus* en la prevención de la enfermedad cariosa para conocer sus posibles beneficios y utilización en la clínica en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

**Materiales y método:** Se realizó una búsqueda electrónica en PubMed, SCOPUS y CINAHL with Full Text con las palabras clave "*Lacticaseibacillus rhamnosus* AND caries". Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos aleatorios controlados y ensayos clínicos que evalúen la acción de la cepa probiótica *L. rhamnosus* en la prevención de la caries dental en participantes de 1 a 35 años. Esta revisión se realizó siguiendo las directrices PRISMA 2020.

**Resultados:** *L. rhamnosus* disminuyó el recuento de *S. mutans* salivares en cinco estudios, sin embargo, cuatro estudios no hallaron diferencias significativas en presencia o ausencia del probiótico. El uso diario de bacterias probióticas *L. rhamnosus* parece alterar los niveles de *S. mutans* a corto plazo. Por otra parte, *L. rhamnosus* no ha demostrado tener un efecto importante sobre el recuento de *Lactobacillus spp.* El *L. rhamnosus* redujo el recuento de caries en el 80% de los estudios analizados a pesar de que las cepas probióticas, la forma de administración, la duración de la intervención y las características de los participantes variaron entre estudios. El *L. rhamnosus* aumentó la capacidad amortiguadora de la saliva en el 75% de los estudios analizados, tanto a corto como a larga plazo, en microbiota madura e inmadura. No se ha encontrado suficiente información para identificar la forma y el tiempo de administración más adecuados de *L. rhamnosus*.

**Conclusión:** El probiótico *L. rhamnosus* parece ser beneficioso en mantener la salud oral y prevenir la aparición de la caries dental en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Sin embargo, se necesitan más estudios para respaldar su efecto preventivo frente a la aparición de la caries.

**Abstract:**

**Background:** Dental caries is one of the most prevalent diseases in the world population, and more so in developing countries. Although traditional prevention focuses on the elimination of cariogenic bacteria, more recent studies suggest the possibility of maintaining the balance of the oral microbiota and reversing the dysbiosis associated with this disease by administering adequate doses of probiotic bacteria, such as *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*).

**Objective:** This review aims to analyze the existing literature on the efficacy of *L. rhamnosus* in the prevention of carious disease in order to know its possible benefits and clinical use in children, adolescents and young adults.

**Materials and methods:** An electronic search was carried out in PubMed, SCOPUS and CINAHL with Full Text with the keywords "Lactobacillus rhamnosus AND caries". The inclusion criteria were: randomized controlled clinical trials and clinical trials evaluating the action of the probiotic strain *L. rhamnosus* in the prevention of dental caries in participants aged 1 to 35 years. This review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines.

**Results:** *L. rhamnosus* decreased salivary *S. mutans* counts in five studies; however, four studies found no significant differences in the presence or absence of the probiotic. Daily use of *L. rhamnosus* probiotic bacteria appears to alter *S. mutans* levels in the short term. On the other hand, *L. rhamnosus* has not been shown to have a significant effect on *Lactobacillus* spp. *L. rhamnosus* reduced caries counts in 80% of the studies analyzed even though probiotic strains, form of administration, duration of intervention and participant characteristics varied between studies. *L. rhamnosus* increased the buffering capacity of saliva in 75% of the studies analyzed, both short- and long-term, in mature and immature microbiota. Insufficient information has been found to identify the most appropriate form and time of administration of *L. rhamnosus*.

**Conclusion:** The probiotic *L. rhamnosus* appears to be beneficial in maintaining oral health and preventing the occurrence of dental caries in children, adolescents and young adults. However, further studies are needed to support its preventive effect against the occurrence of caries.

**Palabras clave**

*Lactocaseibacillus rhamnosus*

*Lactobacillus rhamnosus*

caries dental

esmalte

niños

adolescentes

adultos jóvenes.

## **Introducción**

La caries se considera una disbiosis de la microbiota oral que se manifiesta cuando los patógenos cariogénicos predominan sobre los comensales orales sanos. (1,2)

En los últimos años se está desarrollando un nuevo enfoque para la prevención de la caries, basado en la utilización de probióticos. La siguiente introducción trata primero de la microbiota dental en salud y en las caries, para luego centrarse en los probióticos.

### **1. Microbiota dental en salud y en las caries**

#### **1.1 Microbiota oral:**

La microbiota oral incluye centenares de especies bacterianas diversas. Es una parte normal de la cavidad oral y tiene una importante función de protección contra la colonización de bacterias extrínsecas que podrían afectar a la salud. (3)

La boca tiene una microbiota normal residente, con una composición característica, compuesta por una gran diversidad de poblaciones microbianas que difiere de un sitio intraoral a otro. Las propiedades biológicas y físicas de cada hábitat determinan qué microorganismos pueden colonizar y crecer, y dictan cuáles serán los componentes mayores o menores de la microbiota residente de un lugar. Esto hace que las diferentes superficies orales tengan microbiotas distintas, pero características. Estas comunidades microbianas están en un equilibrio dinámico con su entorno.

La microbiota oral sobrevive a perturbaciones físicas y químicas diarias, y está influenciada por diferentes factores de los cuales se habla en el subapartado 1.4 “Microbiología de las caries”.

#### **1.2 Beneficio de la microbiota oral:**

La fisiología y la ecología de la microbiota están relacionadas con las del huésped. La promoción de la salud o la progresión hacia la enfermedad está críticamente influenciada por la microbiota. (4)

Los microorganismos orales desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis oral, la protección de la cavidad oral, la producción de factores inhibidores y creación de entornos que restringen la colonización por parte de posibles invasores microbianos; en otras palabras, contribuyen a la prevención del desarrollo de enfermedades. (5) La importancia de la microbiota oral residente para la salud oral tiene implicaciones para las estrategias de tratamiento de los profesionales de la salud oral. (6)

### 1.3 Asociación entre biofilm de placa dental y caries:

Los dientes están colonizados de forma natural por bacterias orales que forman el biofilm dental, la mayoría son beneficiosa para el huésped, pero los biofilms extraídos de lugares con caries tienen un mayor número de bacterias cariogénicas que se pueden transmitir entre los sitios/sujetos. En 1994, el profesor Marsh (7,8) propuso la teoría ecológica de la placa, según la cual la caries es una consecuencia del cambio en el ambiente intraoral que altera la homeóstasis entre la microflora oral residente y el huésped. Esto muestra la importancia del medio ambiente intraoral para la etiopatogenia de la caries y que la caries podría prevenirse no sólo atacando a las bacterias causantes, sino también interfiriendo en los factores que causan este desequilibrio. (6,9)

Hay que tener en cuenta que el biofilm es siempre metabólicamente activo y está siempre presente en la cavidad oral, formando distintos nichos en los diferentes sitios de la boca. Los mecanismos homeostáticos como la saliva y el mismo biofilm son capaces de regular el pH, recuperándose de una posible bajada transitoria del pH. Si ocurre un cambio prolongado en el ambiente oral, como una bajada de pH producto de la ingesta de carbohidratos o una disminución del flujo salival, entonces sucede un cambio en la composición del biofilm lo que selecciona las bacterias con un fenotipo adaptado al crecimiento en estas condiciones, como los *S. mutans*. (1,7,10,11). Por esto, el biofilm, per se, no es considerado patogénico, sino solo un biofilm con una alteración en su metabolismo o composición, alteración que ocurre en respuesta a una noxa, como una dieta rica en carbohidratos fermentables.

#### 1.4 Microbiología de las caries:

La caries es la disolución de la estructura del diente por el ácido resultante del metabolismo bacteriano y parece ser el resultado de una perturbación entre los componentes de las comunidades microbianas locales que da lugar a una disbiosis.

Durante mucho tiempo, se consideró una simple enfermedad infecciosa con *S. mutans* como patógeno específico, y tanto la investigación y el tratamiento se centraron únicamente en esta especie, sin embargo, hoy se reconoce que la causa directa de la caries es la placa cariogénica. El inicio de la caries está marcado por un aumento de la complejidad de la microbiota; varias especies son acidógenas y acidúricas, y parecen trabajar de forma sinérgica para promover esta desmineralización del esmalte y la dentina. (10)

Entre las especies cariogénicas, se encuentran *S. mutans*, *S. sobrinus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterias*, *Propionibacterias*, siendo *S. mutans* la especie con mayor influencia en la prevalencia e incidencia de las lesiones cariosas porque es capaz de sobrevivir en el entorno extremadamente ácido, en el cual la mayoría de las otras bacterias no pueden resistir. (12)

Las superficies de los dientes son las únicas superficies "no desprendibles" de la cavidad oral lo que facilitan un lugar de anclaje estable para el desarrollo de biofilms a largo plazo. A medida que la biopelícula madura, la comunidad se vuelve más compleja y la arquitectura cambiante de la biopelícula de la placa dental refleja las fuerzas de coagregación entre diferentes especies. Dependiendo de la localización en la superficie del diente no tenemos los mismos microorganismos. (10)

Por ejemplo, a medida que el crecimiento de la comunidad se extiende a lo largo de la raíz, la película contiene más suero y menos saliva, el entorno se vuelve más anaeróbico y cada vez más protegido de cambios de pH y de temperatura. (10)

La microbiota de la superficie del diente (corona) tiene una composición ligeramente diferente a la de la saliva, siendo *Streptococcus ssp.* y *Veillonella* los más prevalentes. La corona del diente puede dividirse a su vez en cinco zonas distintas y nichos ecológicos, cada uno de ellos caracterizado por riesgos de caries específicos.

Las superficies oclusales y proximales son las más susceptibles a la caries y contienen comunidades microbianas que son acidógenas y/o acidúricas. La diversidad de la comunidad de la placa es mayor en las superficies proximal y lingual de los dientes molares, y menos diversa en bucal y en los dientes anteriores.

La composición de la microbiota del diente está influenciada no sólo por la ubicación del diente dentro de la boca y la proximidad al flujo salival de los conductos cercanos, sino también por la anatomía, la fisiología de la superficie del diente y la encía circundante. También interviene el consumo frecuente de carbohidratos fermentables en la dieta, las interacciones sinérgicas entre organismos acidógenos y acidúricos, la higiene personal, el pH del entorno, la temperatura, el cepillado dental, la toma de medicamentos (antibióticos de amplio espectro, corticoides, quimioterapia etc..) y el flujo salival. (7,10,13)

### 1.5 *Streptococcus mutans*

Las bacterias cariogénicas más estudiadas son del género *Streptococcus*, aunque existen muchas otras, como *los Lactobacillus*. Los *Streptococcus* orales, que viven principalmente en la orofaringe, son un grupo mixto de organismos con características variables y se pueden dividir en cuatro grupos principales (1,14) :

1. grupo *mutans*
2. grupo *salivarius*
3. grupo *anginosus*
4. grupo *mitis*.

*S. mutans* ganó notoriedad en la década de 1960 cuando se demostró que la caries podía inducirse y transmitirse experimentalmente en animales mediante la inoculación oral del mismo. El nombre '*mutans*' resulta de su frecuente transición de morfología de coco a cocobacilo. En aislados humanos, existen tres serotipos de *mutans*:

c, e y f. Son cocos esféricos, Gram positivos, catalasa negativos, en pares y cadenas de 0,7-0,9  $\mu\text{m}$  de diámetro.

Los *S. mutans* se han considerado tradicionalmente los principales agentes de la caries dental en presencia de factores predisponentes. Numerosos estudios han demostrado que *S. mutans* está relacionado con la biopelícula de placa cariogénica y asociada con su comienzo; al mismo tiempo, en la saliva hay un aumento significativo de estos microorganismos antes de la formación de la caries dental. (7)

## **2. Los probióticos y sus acciones en la salud bucal**

Hasta ahora, todos los tratamientos contra la caries se enfocaban en la destrucción de las bacterias “malas” de la boca, sin embargo, pasadas unas horas, dichas bacterias se vuelven a reproducir. Hoy en día se propone un nuevo enfoque, basado en los probióticos y la administración de dosis adecuadas de bacterias “buenas”, como los *Lactobacillus*, para mantener el equilibrio oral. (6,7)

Los probióticos se definen como microorganismos vivos no patógenos que, administrados en cantidades adecuadas en los alimentos o como suplementos dietéticos, confieren beneficios a la salud del huésped. (1,15,16)

En el mercado actual, el consumo de productos lácteos probióticos, como el yogur, el queso, el helado o el kéfir, va en aumento, y los medios de comunicación llaman la atención sobre sus efectos favorables para la salud en general. El efecto beneficioso de las bacterias probióticas sobre el equilibrio microbiano intestinal y la inmunidad sigue siendo objeto de interés para los investigadores. En la actualidad, se han demostrado no sólo sus beneficios para la salud en general, sino también para la salud oral. (17)

Hoy en día los estudios sobre la caries se centran en observar el predominio de ciertas especies con potencial patogénico como el *S. mutans* o, por lo contrario, ciertas especies de bacterias con capacidad para limitar el crecimiento de *S. mutans*, como los *Lactobacillus*.

## 2.1 Las diferentes cepas de probióticos:

Las bacterias probióticas se identifican principalmente por su género, especie y cepa. Hay más de 400 especies diferentes, cada una con miles de cepas, que viven en una relación simbiótica mutuamente beneficiosa con nuestro organismo.

Entre las diferentes categorías de probióticos existen (18) :

- ***Lactobacillus***, para combatir enfermedades y digerir eficazmente los productos lácteos.
- ***Saccharomyces boulardii***, que pasa por el sistema sin habitarlo, tiene propiedades antiinflamatorias.
- ***Bacillus coagulans***, que produce ácido láctico.
- ***Bifidobacterium***, que genera ácido láctico y se encuentran en un gran número de alimentos y suplementos probióticos.
- ***Streptococcus thermophilus*** para la fabricación de productos lácteos, estimulación del sistema digestivo y el mantenimiento de la microecología del sistema digestivo.
- ***Leuconostoc mesenteroides***, utilizado en el kéfir y en la producción de algunas clases de queso, actúa simbióticamente con otras bacterias productoras de ácido láctico, como los *Lactobacillus*, transformando la sacarosa en ácido láctico.
- ***Enterococcus faecium*** reduce los niveles de LDL o colesterol malo en el cuerpo.

### 2.2 *Lactobacillus*:

Los *Lactobacillus* son saprófitos en materia vegetal y animal (leche, kéfir, yogurt, helado, productos fermentables). Se caracterizan en dos grupos principales (12,14):

- *homofermentadores*, que producen principalmente ácido láctico a partir de la fermentación de glucosa (*Lactobacillus casei*)
- *heterofermentadores*, que producen ácido láctico, así como acetato, etanol y dióxido de carbono (*Lactobacillus fermentum*, *casei* y *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus oris*); son comunes en la cavidad oral.

Los *Lactobacillus* se encuentran en la cavidad bucal (constituyen menos del 1% de la microbiota total), el tracto gastrointestinal y el tracto genital femenino. Fueron los primeros probióticos utilizados en la salud bucodental.

La taxonomía de los *Lactobacillus* es compleja: existen 261 especies de *Lactobacillus* muy diferentes en termino de fenotipo y genotipo que están en constante revisión. Gracias a los avances de los métodos de biología molecular, como la secuenciación del ARN ribosomal, en 2020 se reclasificó el género *Lactobacillus* en 25 nuevos géneros. (19)

Numerosos ensayos y pruebas clínicas controladas demuestran su eficacia en la prevención de las enfermedades bucodentales y su total seguridad. Sin embargo, debido a la capacidad de los *Lactobacillus* de fermentar azúcares y producir ácidos orgánicos asociados a la enfermedad de la caries, se ha tenido especial cuidado en la selección de las cepas. La investigación se centra en las cepas con poca capacidad de fermentación de azúcares, como *L. rhamnosus*, *L. reuteri* y *L. paracasei* (incapaces de fermentar la sacarosa). (20,21)

### 2.3 *Lactocaseibacillus rhamnosus*:

El *L. rhamnosus* fue aislado por primera vez en 1983 e inicialmente fue nombrado *Lactobacillus rhamnosus*. En 2020 fue reclasificado como *Lactocaseibacillus rhamnosus*. (19)

Es un tipo de bacteria que se encuentra habitualmente en nuestro intestino. Pertenece al género *Lactobacillus*, un grupo de bacterias que tienen la particularidad de producir la enzima lactasa. Es el probiótico con mayor capacidad de adherencia y con una fuerte capacidad antagónica hacia importantes patógenos orales mediante la producción de sustancias inhibidoras. Es una bacteria láctica, Gram-positiva, anaerobia facultativa, no móvil, con forma de varilla, que aparece solo o en cadenas, heterofermentativa facultativa. Es una bacteria muy exigente en cuanto a sus requerimientos nutricionales. Para crecer, necesita ácido fólico y otras vitaminas como riboflavina, niacina o ácido pantoténico. También exige calcio mineral. Su crecimiento inicial requiere medios ácidos, con pH entre 4,5-6,4. Existen evidencias que sugieren que *L. rhamnosus* sea solamente un habitante transitorio de la cavidad oral. Se puede tomar como un suplemento probiótico y a menudo se añade a varios alimentos, especialmente a los productos lácteos (kéfir, queso, leche). (22)

#### 2.4 Mecanismos de los probióticos sobre el biofilm oral:

Las bacterias probióticas orales deben adherirse y colonizar los tejidos periodontales incluyendo las superficies duras, y deben convertirse en parte del biofilm. No deben fermentar los azúcares porque podría bajar el pH y dar lugar a caries. Se ha visto que los probióticos ejercen su efecto con una colonización temporal del huésped, lo cual significa que, posiblemente, el uso repetido diario de productos probióticos lácteos, durante un largo período de tiempo, favorecerá un mayor nivel de cepas probióticas en la cavidad oral. (23)

#### 2.5 Efecto de las bacterias probióticas en la caries dental:

Los factores microbiológicos se consideran la principal causa de desarrollo de la caries dental, por ello, se piensa que la bacterioterapia podría influir positivamente en la prevención de esta enfermedad. (17)

Las masas de bacterias y sus productos se acumulan constantemente en las superficies de los dientes para producir biopelículas de placa, tanto en estados sanos

como enfermos. Hay un cambio en la composición de la placa desde el equilibrio simbiótico que predomina en el estado saludable a un estado de enfermedad disbiótica.

Los probióticos representan una opción terapéutica para mantener la salud bucal mediante la utilización de bacterias naturales. Actualmente se está investigando si esta estrategia pudiera evitar la formación de caries dental, inhibiendo a microorganismos específicos, sin la necesidad de alterar el equilibrio microbiológico de la cavidad oral.

### **Justificación, hipótesis y objetivos**

La caries dental es una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo. Es una enfermedad crónica, de larga duración, producida por una disbiosis del biofilm, en la cual se rompe el equilibrio de la microbiota oral a favor de microorganismos acidófilos y acidúricos que, al fermentar los azúcares de la dieta, producen ácidos que desmineralizan el tejido dental.

Tradicionalmente, los tratamientos preventivos de la caries se enfocan en destruir las bacterias cariogénicas, pero los estudios más recientes plantean la posibilidad de mantener el equilibrio de la microbiota oral y revertir la disbiosis asociada a esta enfermedad, administrando dosis adecuadas de bacterias probióticas, como el *Lactocaseibacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*).

Esta revisión pretende analizar la literatura existente sobre la eficacia del *L. rhamnosus* en la prevención de la enfermedad cariosa para conocer sus posibles beneficios y utilización en la clínica.

La hipótesis de este trabajo de fin de grado es que el uso de *L. rhamnosus* es eficaz para la prevención de la caries en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

El objetivo principal es realizar una revisión sistemática para sintetizar la evidencia sobre el papel que podría jugar el *L. rhamnosus* sobre la cavidad oral y su posible prevención de caries en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

Los objetivos secundarios son:

- ▶ Identificar si *L. rhamnosus* reduce el recuento de *Streptococcus mutans* salivales.
- ▶ Identificar si *L. rhamnosus* disminuye el recuento de *Lactobacillus spp.* salivales.
- ▶ Identificar si *L. rhamnosus* disminuye el recuento de caries.
- ▶ Identificar si *L. rhamnosus* aumenta la capacidad amortiguadora/tampón de la saliva.
- ▶ Identificar la forma y el tiempo de administración más adecuada de *L. rhamnosus*.

## **Materiales y método**

En esta sección, se presentan los criterios para la selección de los estudios, la estrategia de exploración y los métodos para la recolección y síntesis de la información. Esta revisión se realizó siguiendo las directrices PRISMA 2020 y según el método PICO. (24)

### **Criterios de elegibilidad de los estudios:**

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

- Todos los artículos sobre estudios de casos y controles y ensayos controlados aleatorios;
- Estudios con cepas bacterianas *L. rhamnosus* relacionados con el proceso de caries;
- Intervención clínica con probióticos *L. rhamnosus* con cualquier criterio de valoración relacionado con la caries dental;
- Intervención clínica con valoración del *S. mutans*;
- Intervención clínica con aislados humanos no modificados en los ensayos en humanos;
- Intervención en humanos de 1 a 35 años.

### **Criterios de exclusión:**

- Resumen no disponible o resúmenes únicos;
- Revisiones sistemáticas o metaanálisis;
- Estudios que no se han realizado en humanos; estudios sobre modelos o sobre cultivos de células, in vitro;
- Opiniones;
- Artículos originales que trataban otras afecciones orales como la gingivitis, la enfermedad periodontal, la halitosis, etc.
- Humanos de más de 35 años.

Se evaluaron los títulos y los resúmenes con respecto a los criterios de elegibilidad predefinidos. Los duplicados se eliminaron manualmente. Las decisiones finales de inclusión-exclusión se tomaron al examinar los artículos en su totalidad. Los resúmenes con contenido poco claro se incluyeron en la evaluación del texto completo para evitar la exclusión de artículos potencialmente relevantes.

#### **Identificación de la pregunta PICO:**

Esta revisión sistemática se va a encargar de responder a la siguiente pregunta: ¿El empleo de *Lactobacillus rhamnosus* puede prevenir la aparición de caries de esmalte en niños, adolescentes y adultos jóvenes de entre 1 a 35 años?

El modelo PICO (pacientes, intervención, comparación y resultados) se utilizó para seleccionar la población de estudio. Se incluyeron niños y adolescentes y adultos jóvenes, de 1 a 35 años, que recibieron leche, yogurt o polvo compuesto por *L. rhamnosus*.

P (paciente): niños, adolescentes y adultos jóvenes, de 1 a 35 años

I (intervención): administración de *L. rhamnosus*

C (comparativa): tratamiento con placebo vs tratamiento con *L. rhamnosus*

O (objetivos): evaluar si la administración de *L. rhamnosus* es eficaz para prevenir la caries.

#### **Estrategia de búsqueda y fuentes de información:**

Para identificar los estudios pertinentes, se realizaron búsquedas sistemáticas en Scopus library, PubMed y CINAHL durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2001 a 2022 para tener al máximo de artículos primarios de referencia en el tema.

En las tres bases de datos se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: "(*Lactobacillus rhamnosus*) AND (caries)". Además, se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de los artículos recuperados para identificar otros estudios

de interés. En la base de datos Pubmed no se pusieron filtros; sin embargo, en SCOPUS library se usó como filtro “dentistry”.

El nombre de “*Lactobacillus rhamnosus*” se cambió en 2020 por “*Lacticaseibacillus rhamnosus*”, por lo tanto, se hizo la búsqueda también con “(*Lacticaseibacillus rhamnosus*) AND (caries)” (ver **tabla 1** siguiente).

La estrategia de búsqueda se llevó a cabo sin restricciones de idioma de la base de datos. Se revisaron los resultados de la búsqueda y se examinaron los títulos y los resúmenes. Se obtuvieron los textos completos de todos los estudios potencialmente elegibles. De este análisis derivó una tabla de información con los artículos más pertinentes al tema de estudio (ver **Tabla 4** en resultados).

**Tabla 1:** Criterios de búsqueda. Se muestran todos los términos detallados con tal de reproducir las búsquedas sistematicas.

Base de datos	Búsqueda	Número de artículos con filtros	Fecha de búsqueda
Pubmed	“ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> AND caries”	➔ 104 resultados sin filtros	27/02/22
Pubmed	“ <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> AND caries”	➔ 104 resultados sin filtros	27/02/22
SCOPUS	“ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> AND caries”	➔ 153 resultados sin filtros en Article title, abstract, keywords  <b>Filtro: TITLE-ABS-KEY (<i>lactobacillus</i> AND <i>rhamnosus</i> AND <i>caries</i>) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA, “DENT”))</b> : 62 artículos	27/02/22
SCOPUS	“ <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> AND caries”	➔ 1 resultado sin filtros	27/02/22

CINAHL with Full Text	" <i>Lactobacillus rhamnosus</i> AND caries"	➔ 20 resultados sin filtros	27/02/22
CINAHL with Full Text	" <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> AND caries"	➔ 5 resultados sin filtros	27/02/22

**Proceso de selección, variables del estudio, extracción y análisis de datos:**

Se extrajo la siguiente información de cada estudio: autor, año de publicación, tipo de estudio, número de pacientes, características de los pacientes, cepa de *L. rhamnosus* utilizada en el estudio, forma y duración de administración del *L. rhamnosus* y, finalmente, los resultados obtenidos de cada estudio.

En cuanto a la extracción de resultados, antes de iniciar el consumo del vehículo añadido de probióticos, se establecieron los recuentos de *S. mutans*, *Lactobacillus* y la capacidad de amortiguación de la saliva mediante las pruebas de bacterias CRT y de amortiguación CRT (Vivadent, Schaan, Liechtenstein). El recuento de caries dental se hizo mediante observación clínica.

Se decidió comparar los resultados encontrados en cuanto a la tasa de caries en esmalte en los individuos que tomaron esta cepa de probiótico con los que no.

Los "outcomes" evaluados en los resultados fueron:

- Recuentos de *S. mutans* en saliva
- Recuentos de *Lactobacillus spp.* en saliva
- Recuentos de caries dental
- Capacidad amortiguadora de la saliva

Las medidas enumeradas y las características disponibles a nivel del sujeto se recopilaron en unas tablas y analizaron a nivel descriptivo.

**Valoración de calidad y evaluación del riesgo de sesgo:**

Una vez realizada la síntesis de resultados, se analizó el riesgo de sesgo de los artículos incluidos en la revisión. Se evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio a través

de la herramienta CASPe. Para ello elaboramos una tabla (**Tabla 3**) la cual resume las 10 preguntas necesarias para esta evaluación.

**Síntesis de los datos:**

Se realizó una síntesis de los estudios incluidos. Dichos aspectos incluyeron el tipos de *L. rhamnosus* que se evaluó, las medidas de resultado y el momento de la evaluación. Los resultados de cada estudio se resumieron en una tabla, utilizando un enfoque narrativo.

## Resultados

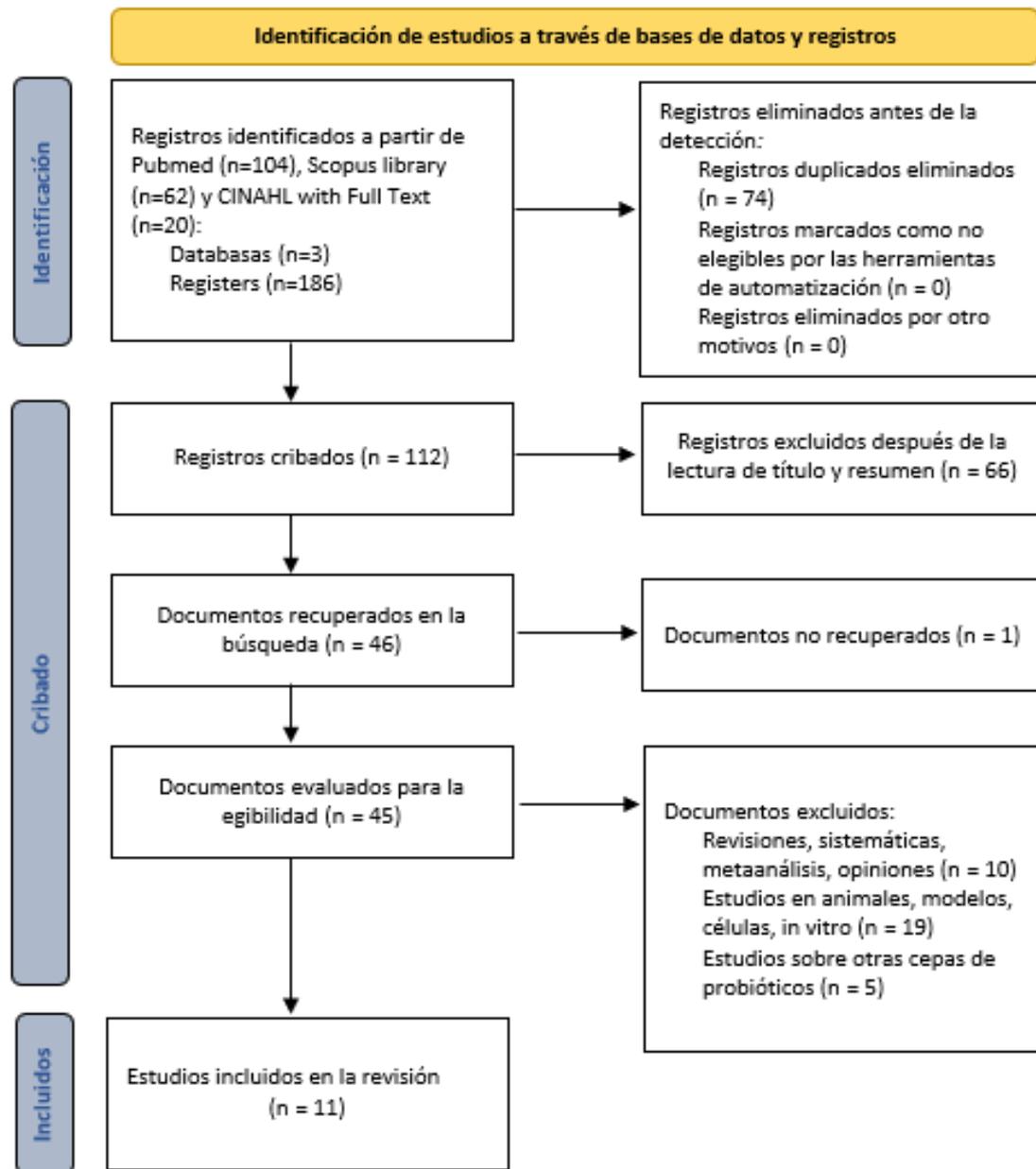
### Selección de estudios. Flow chart:

En la búsqueda inicial se obtuvieron un total de 186 artículos; 104 en PubMed, 20 en CINAHL Full text y 62 en Scopus (ver **Figure 1**). Al repetir la búsqueda con el nombre “*Lactocaseibacillus rhamnosus*”, en la base de datos Pubmed se obtuvo el mismo número de artículos; en Scopus library un solo artículo que no entraba en nuestros criterios de elección; en CINAHL Full Text se encontraron 5 artículos que no estaban relacionados con nuestro tema. Estas referencias bibliográficas se introdujeron en el software Mendeley.

A continuación, se eliminaron 74 duplicados manualmente y se revisaron los 112 artículos restantes. Tras revisar los títulos y resúmenes de estos 112 estudios, se excluyeron 66 estudios porque eran irrelevantes o no cumplían los criterios.

De los 46 artículos restantes, uno se excluyó por no tener acceso a texto completo. Posteriormente, con una lectura profunda de cada texto completo de los 45 artículos restantes, se excluyeron 34 estudios que no cumplían los criterios de elegibilidad.

Finalmente, los 11 estudios que cumplían los criterios de elegibilidad se incluyeron en la **tabla 4**.



**Figure 1:** Diagrama de flujo según PRISMA 2020 que ilustra el proceso de búsqueda y selección de la literatura. La figura representa el proceso de búsqueda de los estudios, criterios de selección y razones de exclusión.

**Tabla 2:** Estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos y sus razones de exclusión.

<b>Artículo y autores</b>	Fermented milk containing a potential probiotic <i>Lactobacillus rhamnosus</i> SD11 with maltitol reduces <i>Streptococcus mutans</i> : A double-blind, randomized, controlled Study. <b>Nuntiya Pahumunto et al. 2019</b>	Efecto de Dos Probióticos que Contienen Cepas de <i>Lactobacillus casei</i> variedad <i>rhamnosus</i> y <i>Lactobacillus johnsonii</i> sobre el Crecimiento <i>in Vitro</i> de <i>Streptococcus mutans</i> . <b>Rebolledo et al. 2013</b>	Effect of probiotic chewing tablets on early childhood caries – a randomized controlled trial. <b>Trifa Hedayati-Hajikand et al. 2015</b>
<b>Razón de exclusión</b>	Este artículo ha sido rechazado por tener un sesgo debido a la adición del manitol a un <i>L. rhamnosus</i> SD11.	Este artículo ha sido rechazado por no tener una especificación de que cepas de <i>L. rhamnosus</i> se han empleado en el estudio.	Este artículo ha sido rechazado por no tener una especificación de que cepas de <i>L. rhamnosus</i> se han empleado en el estudio.

### Características de los estudios revisados:

Los 11 artículos seleccionados presentaron un informe completo de las características de los participantes, así como de los resultados de los estudios. En total, se analizaron los datos de 20 bebés, 1609 niños, 58 adolescentes y 74 adultos jóvenes, recopilándose la información sobre la edad (de 6 meses a 35 años), el tipo de cepa de *L. rhamnosus* empleado en el estudio, la duración del seguimiento (que osciló entre de 2 semanas y 21 meses), la forma de administración y el vehículo empleado.

La comparación se realizó entre participantes del grupo experimental (tratado con el probiótico *L. rhamnosus*) y grupo control (sin probiótico). Los estudios se enfocaron en dientes temporales o permanentes dependiendo de la edad de los participantes. En todos los casos el experimento se realizó en ciego, en doble ciego para 8 de los estudios y en triple ciego para 2 estudios. En todos los estudios, los participantes eran pacientes con ausencia de enfermedad crónica grave o alergia, pacientes con capacidad para cooperar en un examen dental y pacientes sin antecedentes recientes de uso de agentes antimicrobianos /antibacterianos en el mes anterior al estudio.

En la mayoría de los estudios, el vehículo preferido utilizado para la administración de *L. rhamnosus* fue la leche, seguida por el yogur, el queso y capsulas de polvo.

*Evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo:*

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo se evaluaron con el método CASPe, así como se puede observar en la **Tabla 3**. Esta herramienta proporciona las habilidades necesarias para la lectura crítica de la evidencia científica y permite valorar mediante 10 ítems la validez de los resultados, su importancia y su aplicabilidad, siendo los dos primeros de “eliminación”. En caso de ser su respuesta negativa, no valdría la pena continuar con la evaluación.

En general, la calidad de los artículos elegidos fue evaluada como buena y el riesgo de sesgo como bajo. Hay que tener en consideración que los estudios a ciego, doble ciego o triple ciego, permiten evitar sesgos relacionados con la percepción de los participantes con respecto al tratamiento experimental que reciben. Tanto los participantes como los investigadores no conocen en un principio quienes son los sujetos que forman parte del grupo experimental y qué sujetos forman parte del grupo control. Así pues, los investigadores desconocen qué participantes están recibiendo el tratamiento o condición que se quiere saber qué efectos tiene y tampoco saben qué participantes reciben una condición sin efecto alguno (placebo). Como los investigadores no saben qué participantes reciben el tratamiento experimental, no pueden atribuir mejoras al mismo hasta que no hayan analizado estadísticamente los datos.

**Tabla 3:** Riesgo de sesgos según CASPe. En verde: bajo riesgo de sesgo; en naranja: riesgo medio de sesgo; en rojo: alto riesgo de sesgo.

ARTICULOS	NÅSE ET AL., 2001	AHOLA ET AL., 2002	STECKSEN-BLICKS ET AL., 2009	LEXNER ET AL., 2010	JINDAL ET AL., 2011	JUNEJA ET AL., 2012	GLAVINA ET AL., 2012	RODRÍGUEZ ET AL., 2016	VILLAVICENCIO ET AL., 2018	EDEN ET AL., 2019	SANDOVAL ET AL., 2021
¿SE ORIENTA EL ENSAYO A UNA PREGUNTA CLARAMENTE DEFINIDA?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿FUE ALEATORIA LA ASIGNACIÓN DE LOS PACIENTES A LOS TRATAMIENTOS?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	no se	si
¿FUERON ADECUADAMENTE CONSIDERADOS HASTA EL FINAL DEL ESTUDIO TODOS LOS PACIENTES QUE ENTRARON EN ÉL?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿SE MANTUVO EL CEGAMIENTO A: - LOS PACIENTES? - LOS CLÍNICOS. - EL PERSONAL DEL ESTUDIO	Si, A los pacientes A los clínicos	Si, A los pacientes A los clínicos Al personal del estudio	Si, A los pacientes A los clínicos	Si, A los pacientes A los clínicos	Si, A los pacientes A los clínicos	Si, A los pacientes A los clínicos Al personal del estudio	No se	Si, A los pacientes A los clínicos			
¿FUERON SIMILARES LOS GRUPOS AL COMIENZO DEL ENSAYO?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿AL MARGEN DE LA INTERVENCIÓN EN ESTUDIO LOS GRUPOS FUERON TRATADOS DE IGUAL MODO?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿ES MUY GRANDE EL EFECTO DEL TRATAMIENTO?	si	si	si	si	si	si	si	si	no	no	si
¿PUEDE APLICARSE ESTOS RESULTADOS EN TU MEDIO O POBLACIÓN LOCAL?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿SE TUVIERON EN CUENTA TODOS LOS RESULTADOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿LOS BENEFICIOS A OBTENER JUSTIFICAN LOS RIESGOS Y LOS COSTES?	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	No	Si

**Síntesis de los resultados:**

**Tabla 4:** Características de los estudios incluidos sobre la asociación entre *L. rhamnosus* y *S. mutans*.

Autores y año	Tipo estudio	Tipo población estudiada	Cepa <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Forma administración	Duración	Resultados
Näse et al., 2001 (25)	Ensayo clínico aleatorio controlado, doble ciego	594 niños de 1-6 años  G.E: n = 231 G.C: n = 220	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, ATCC (LGG) 53103	G.E: Leche LGG (leche de vaca pasteurizada que contenía 1% de grasa y <i>L. rhamnosus</i> GG vivo ATCC 53103).  G.C: Leche de vaca.  En envases de leche no transparentes codificados por colores	7 meses 5 días a la semana.	G.E: en el grupo de edad de los niños de 3 a 4 años, la leche LGG protege contra la caries, especialmente en las superficies oclusales. El riesgo de caries calculado disminuyó del 40% al 34% en todos los grupos de edad combinados. Disminución del recuento de <i>S. mutans</i> no significativo.  G.C: En el grupo de control, se observó un aumento de riesgos de caries del 39% al 43 %. Mantenimiento del recuento de <i>S. mutans</i> estable.
Ahola et al., 2002 (26)	Ensayo clínico aleatorio controlado, doble ciego	74 adultos jóvenes de 18-35 años	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, ATCC (LGG) 53103  <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC 705	Trozo de queso de 15 g  G.E: queso Edam con 16% de grasa y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, ATCC 53103, bacterias $1,9 \times 10^7$ ufc/g y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC 705, bacterias $1,2 \times 10^7$ ufc/g  G.C: queso Edam con 16% de grasa, pero sin estas bacterias	3 semanas 5 veces al día.	Durante el periodo posterior al tratamiento hubo una reducción significativamente mayor de <i>S. mutans</i> en el grupo de intervención (23,7%) en comparación con el grupo de control (13,9%).  Los recuentos de <i>S. mutans</i> disminuyeron en un 20% y los de levaduras en un 27% en todos los sujetos, independientemente del grupo de intervención.  G.E: podría reducir el riesgo del nivel más alto de <i>S. mutans</i> (OR = 0,37; IC del 95%: 0,08-1,75; P = 0,21) y de levaduras salivales (OR = 0,40; 0,09-1,71; P = 0,22).

Autores y año	Tipo estudio	Tipo población estudiada	Cepa <i>Lactobacillus</i>	Forma administración	Duración	Resultados
<b>Stecksen-Blicks et al., 2009 (27)</b>	Ensayo clínico aleatorio controlado, doble ciego	174 niños preescolares de 1-5 años	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	G.E: 150 ml de leche suplementada con <i>L. rhamnosus</i> LB21 y 2,5 mg de flúor por litro para el almuerzo.  G.C: leche estándar de vaca.	21 meses	Número ligeramente mayor de niños sin caries en G.E en comparación con G.C.  La proporción de <i>S. mutans</i> en relación con la microflora cultivable total fue menor en G.E que en G.C después de 21 meses, pero la diferencia no alcanzó significación estadística.  Se concluye que el consumo diario de leche que contiene bacterias probióticas y flúor redujo la caries en niños en edad preescolar con una fracción prevenida del 75%.
<b>Lexner et al., 2010 (28)</b>	Ensayo clínico aleatorio controlado, doble ciego	18 adolescentes de 13-17 años	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	G.E: 2,5 dl de leche con <i>L. rhamnosus</i> LB21 (10 <sup>7</sup> UFC/ml)  G.C: leche convencional de vaca  Instrucción de beber la leche inmediatamente después de llegar de la escuela como comida intermedia.	2 semanas  1 vez al día.	No se observaron diferencias significativas entre G.E y G.C en cuanto a recuentos de caries.  Todos los sujetos tenían una tasa de secreción salival estimulada superior a 0,9 ml/min.  Los recuentos de <i>S. mutans</i> del seguimiento posterior a la intervención no difirió significativamente de los recuentos iniciales en ninguno de los grupos.  Se detectaron <i>Lactobacillus</i> salivales en el 61% de los sujetos, y los recuentos se mantuvieron en el mismo nivel después del periodo experimental.

Autores y año	Tipo estudio	Tipo población estudiada	Cepa <i>Lactobacillus</i>	Forma administración	Duración	Resultados
<b>Jindal et al., 2011</b> (29)	Ensayo clínico aleatorio controlado, doble ciego	150 niños de 7-14 años	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<p>Grupo A - polvo de placebo</p> <p>Grupo B - una combinación de polvo liofilizado de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y especies de <i>Bifidobacterium</i></p> <p>Grupo C - una preparación liofilizada en polvo de <i>Bacillus coagulans</i>.</p> <p>Mezclar el preparado en 20 ml de agua</p>	2 semanas	Se registró una reducción estadísticamente significativa en los recuentos de <i>S. mutans</i> salivales en ambos grupos B y C después de 14 días de ingestión de probióticos.
<b>Juneja et al., 2012</b> (30)	Ensayo clínico aleatorio controlado, doble ciego	40 adolescentes de 12-15 años con una actividad de caries de media a alta	<i>Lactobacillus rhamnosus hct 70</i>	<p>G.E: grupo de leche suplementada con probióticos <i>Lactobacillus rhamnosus hct 70</i>.</p> <p>G.C: grupo de leche normal</p>	<p>9 semanas.</p> <p>Se dividieron en tres fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Línea de base</li> <li>-Intervención (150 ml de leche cada vez, dos veces al día durante 3 semanas)</li> <li>-Posterior al intervención</li> </ul>	<p>G.C.: la diferencia en los recuentos de <i>S. mutans</i> post-tratamiento y post-seguimiento no fue estadísticamente significativa.</p> <p>G.E.: la diferencia en los recuentos de <i>S. mutans</i> post-tratamiento y post-seguimiento fue estadísticamente muy significativa, observándose una clara disminución del recuento de <i>S. mutans</i>.</p>

Autores y año	Tipo estudio	Tipo población estudiada	Cepa <i>Lactobacillus</i>	Forma administración	Duración	Resultados
<p><b>Glavina et al., 2012 (31)</b></p>	<p>Ensayo clínico aleatorio controlado</p>	<p>25 niños, de 6 a 10 años</p>	<p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, ATCC (LGG) 53103</p>	<p>Yogur comercial diariamente 200 g con bacterias <i>L. LGG</i> 53103</p>	<p>2 semanas</p>	<p>Los resultados mostraron un aumento significativo en la capacidad tampón de saliva 30 días después del consumo de yogur.</p> <p>Los recuentos salivales de <i>S. mutans</i> disminuyeron significativamente después de 30 días.</p> <p>No se observaron diferencias significativas en los recuentos de <i>Lactobacillus</i>.</p>
<p><b>Rodríguez et al., 2016 (32)</b></p>	<p>Ensayo clínico aleatorio controlado, triple ciego</p>	<p>261 niños preescolares 2-3 años</p>	<p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1</p>	<p>G.E: 150 mL de leche suplementada con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1 (10<sup>7</sup> UFC/ml)</p> <p>G.C: leche estándar.</p>	<p>10 meses</p>	<p>No se detectaron diferencias en la prevalencia de caries entre los grupos al inicio del estudio. Después de 10 meses de ingesta de probióticos, la prevalencia de caries fue de 54,4% en G.E. y de 65,8% en G.C.</p> <p>El porcentaje de nuevos individuos que desarrollaron lesiones cavitadas en G.C fue significativamente mayor que en G.E.</p> <p>El G.E. mostró un incremento de 1,17 nuevas lesiones en comparación con 1,70 nuevas lesiones observadas en G.C. La diferencia en el incremento de caries fue significativa al nivel de la lesión cavitada.</p> <p>La ingesta de probióticos mostraba un odds ratio estadísticamente significativa, lo que indica que los individuos de G.E tienen una menor probabilidad de manifestar un incremento de caries (lesiones cavitadas) durante el periodo de seguimiento.</p>

Autores y año	Tipo estudio	Tipo población estudiada	Cepa <i>Lactobacillus</i>	Forma administración	Duración	Resultados
Villavicencio et al., 2018 (33)	Ensayo controlado aleatorio, triple ciego	363 niños preescolares de 3-4 años	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, ATCC (LGG) 53103	G.E: 200 mL de leche con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 5x10 <sup>6</sup> y <i>Bifidobacterium longum</i> 3x10 <sup>6</sup>  G.C: 200 mL de leche estándar.	9 meses	<p>La proporción de <i>S. mutans</i> fue menor en G.E. en comparación con G.C. después de 9 meses; sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística.</p> <p>Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las UFC/mL de <i>Lactobacillus</i>: en G.E disminuyeron en comparación con G.C.</p> <p>No hubo diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de caries dental en ninguno de los grupos.</p> <p>Se encontraron diferencias entre grupos en la capacidad amortiguadora salival, siendo mayor en G.E que en G.C.</p>
Eden et al., 2019 (34)	Estudio de casos y controles	20 niños de 6-8 meses	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001	G.E: yogur probiótico ( <i>Bifidobacterium Longum</i> BB536, <i>Bifidobacterium Bifidum</i> Bb12, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001)  G.C: yogur casero.  Administración a los lactantes como merienda matutina.	3 semanas	<p>Los valores de pH salival, IgA, <i>S. mutans</i> y <i>Lactobacillus</i> no mostraron cambios significativos después de 3 semanas de consumo de yogur probiótico.</p> <p>Hubo un aumento estadísticamente significativo en la capacidad amortiguadora de la saliva en G.E en comparación con G.C.</p>



Autores y año	Tipo estudio	Tipo población estudiada	Cepa <i>Lactobacillus</i>	Forma administración	Duración	Resultados
Sandoval et al., 2021 (35)	Ensayo clínico aleatorio controlado	42 niños preescolares de 2-3 años	<i>Lactobacillus rhamnosus SP1</i>	G.E: 150 mL de leche suplementada con 10 <sup>7</sup> UFC/mL de <i>Lactobacillus rhamnosus SP1</i> G.C: leche estándar de vaca	10 meses	Hubo un aumento en el número de dientes con lesiones cariosas en G.C que fue estadísticamente significativo.

A continuación, se muestran las tablas con los estudios clínicos que miden los resultados en relación con nuestros objetivos establecidos.

En la **tabla 5** se recopilan los estudios clínicos que miden el recuento de *Streptococcus mutans* (SM) como indicador de caries. El resultado se refiere al obtenido en el grupo experimental (tratado con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus*), en comparación con el grupo control (sin probiótico). *L. rhamnosus* disminuyó el **recuento de *S. mutans* salivares** en cinco estudios, sin embargo, cuatro estudios no hallaron diferencias significativas en presencia o ausencia del probiótico. El uso diario de bacterias probióticas *L. rhamnosus* parece alterar los niveles de *S. mutans* a corto plazo.

**Tabla 5:** Estudios clínicos que miden el recuento de *Streptococcus mutans* (SM) como indicador de caries.

Referencia	Cepa <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Modo administración	Grupo destinatario	Resultado
Nase et al., 2001 (25)	GG	Leche	1-6 años	SM ↔
Ahola et al., 2002 (26)	GG y LC 705	Queso	18-35 años	SM ↓
Stecksen- Blicks et al., 2009 (27)	LB21	Leche	1-5 años	SM ↔
Lexner et al., 2010 (28)	LB21	Leche	13-17 años	SM ↔
Jindal et al., 2011 (29)	<i>L. rhamnosus</i>	Polvo con bacterias liofilizadas	7-14 años	SM ↓
Juneja et al., 2012 (30)	<i>hct 70</i>	Leche	12-15 años	SM ↓
Glavina et al., 2012 (31)	GG	Yogur	6-10 años	SM ↓
Villavicencio et al., 2018 (33)	GG	Leche	3-4 años	SM ↓
Eden et al., 2019 (34)	<i>HN001</i>	Yogur	6-8 meses	SM ↔

En la **tabla 6** se recopilan los estudios clínicos que miden el recuento de *Lactobacillus* (LB) como indicador de la caries. El resultado se refiere al obtenido en el grupo experimental (tratado con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus*), en comparación con el grupo control (sin probiótico). *L. rhamnosus* disminuyó el **recuento de *Lactobacillus spp.* salivares** en 2 estudios, mientras 4 estudios no reportaron diferencias significativas. Hoy en día *L. rhamnosus* no ha demostrado tener un efecto importante sobre el recuento de *Lactobacillus spp.*

**Tabla 6:** Estudios clínicos que miden el recuento de *Lactobacillus spp.* (LB) como indicador de la caries.

Referencia	Cepa <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Modo administración	Grupo destinatario	Resultado
Ahola et al., 2002 (26)	GG y LC 705	Queso	18-35 años	LB ↓
Stecksen- Blicks et al., 2009 (27)	LB21	Leche	1-5 años	LB ↔
Lexner et al., 2010 (28)	LB21	Leche	13-17 años	LB ↔
Glavina et al., 2012 (31)	GG	Yogur	6-10 años	LB ↔
Villavicencio et al., 2018 (33)	GG	Leche	3-4 años	LB ↓
Eden et al., 2019 (34)	<i>HN001</i>	Yogur	6-8 meses	LB ↔

En la **tabla 7** se recopilan estudios clínicos que miden el número de caries dental como indicador de la enfermedad. El resultado se refiere al obtenido en el grupo experimental (tratado con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus*), en comparación con el grupo control (sin probiótico). *L. rhamnosus* redujo el **recuento de caries** en el 80% de los estudios analizados. A pesar de que las cepas probióticas, la forma de administración, la duración de la intervención y las características de los participantes variaron entre estudios, se ha demostrado que *L. rhamnosus* puede reducir el recuento de caries a largo plazo y en sujetos con microbiota inmadura.

**Tabla 7:** Estudios clínicos que miden el número de caries dental como indicador de la enfermedad.

Referencia	Cepa <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Modo administración	Grupo destinatario	Resultado
Nase et al., 2001 (25)	GG	Leche	1-6 años	Caries dental ↓
Stecksen- Blicks et al., 2009 (27)	LB21	Leche	1-5 años	Caries dental ↓
Rodriguez et al., 2016 (32)	<i>SP1</i>	Leche	2-3 años	Caries dental ↓
Villavicencio et al., 2018 (33)	GG	Leche	3-4 años	Caries dental ↔
Sandoval et al., 2021 (35)	<i>SP1</i>	Leche	2-3 años	Caries dental ↓

En la **tabla 8** se recopilan estudios clínicos que miden la capacidad amortiguadora salival (CA) como indicador de protección contra la caries. El resultado se refiere al obtenido en el grupo experimental (tratado con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus*), en comparación con el grupo control (sin probiótico). *L. rhamnosus* aumentó **la capacidad amortiguadora de la saliva** en el 75% de los estudios analizados. Este efecto se observó tanto a corto como a larga plazo, en microbiota madura e inmadura.

**Tabla 8:** Estudios clínicos que miden la capacidad amortiguadora salival (CA) como indicador de protección contra la caries.

Referencia	Cepa <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Modo administración	Grupo destinatario	Resultado
Ahola et al., 2002 (26)	GG y LC 705	Queso	18-35 años	CA ↔
Glavina et al., 2012 (31)	GG	Yogur	6-10 años	CA ↑
Villavicencio et al., 2018 (33)	GG	Leche	3-4 años	CA ↑
Eden et al., 2019 (34)	HN001	Yogur	6-8 meses	CA ↑

## Discusión

En las últimas décadas, cada vez más estudios sugieren que la ingesta de probióticos podría tener efectos beneficiosos para el mantenimiento de la salud oral. Esta revisión sistemática pretende recopilar la información de la literatura sobre el efecto del probiótico *L. rhamnosus* en la prevención de la caries dental. En particular, busca dilucidar si la toma diaria de un producto lácteo como leche, yogur o queso complementado con probióticos disminuye los recuentos de *S. mutans* y/o *Lactobacillus*, disminuye el recuento de caries y/o aumenta la capacidad tampón salival en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

La selección de la especie probiótica se basó en hallazgos anteriores que mostraron que *L. rhamnosus* exhibe una actividad antagonista contra las bacterias cariogénicas y también porque se había utilizado en ensayos clínicos. Hasta ahora, los estudios se han llevado a cabo en sujetos con una microbiota madura, pero en la actualidad, los lactantes, niños, adolescentes y adultos jóvenes con una microbiota oral inmadura se han convertido

en el centro de atención, ya que una intervención probiótica temprana podría tener un beneficio prolongado en la salud oral. (34)

El hecho de que la caries dental es un proceso mediado por bacterias se conoce desde hace más de 115 años. Desde entonces, la investigación ha perfeccionado la teoría que explica el desarrollo de la caries hasta convertirla en un proceso multifacético. Actualmente, sabemos que tanto el huésped como las bacterias y los nutrientes son necesarios para fomentar la producción de ácidos orgánicos y la posterior actividad de desmineralización. La asociación de los *S. mutans* con el inicio y la prevalencia de la caries se ha establecido en varios estudios epidemiológicos. Se ha demostrado que el nivel de *S. mutans* en la saliva se correlaciona tanto con la experiencia de caries pasada como con la actividad de caries futura.

La mayoría de los estudios sobre las bacterias y la salud oral han utilizado cepas probióticas desarrolladas originalmente para la salud gastrointestinal. Las bacterias probióticas más comunes utilizadas en los estudios clínicos dirigidos a la salud bucal son *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium spp.* en vehículos como leche, yogur, queso, gotas, chicles, helados, pastillas y comprimidos. (36)

Esta revisión sistemática se realizó para comprobar la hipótesis de que productos lácteos complementados con el probiótico *L. rhamnosus* podrían mejorar la salud bucodental y servir de medida complementaria de prevención para la caries.

#### **I. Recuento de *S. mutans*:**

El recuento salival de *S. mutans* es un marcador indirecto de la eficacia del probiótico y la mayoría de los estudios analizados midieron este parámetro. Estos estudios fueron principalmente a corto plazo y la mayoría de ellos, enumerados en la **Tabla 5**, demostraron la capacidad de reducir los recuentos de *S. mutans* en la saliva.

El estudio realizado por Näse et al. (25), encontró una disminución en los recuentos de *S. mutans* en preescolares, cuando se administra *L. rhamnosus* a la leche consumida entre semana durante 7 meses; sin embargo, al igual que en el estudio de Villavicencio, et al. (33), que proporcionó leche durante 9 meses, los resultados no son estadísticamente significativos.

El estudio de Stecksén-Blicks, et al. (27), también en preescolares, proporcionó *L. rhamnosus* con 2,5 mg de flúor por litro de leche durante 21 meses, y encontró resultados coincidentes con el estudio de Näse, et al., sin embargo, se desconoce si el efecto de la disminución de los recuentos de *S. mutans* se debió a la cepa probiótica o a la adición de fluoruro en la leche. (37,38)

El ensayo clínico de Tehrani, et al. (39) descubrió que el uso de gotas que incluían *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis* y *L. reuteri* durante 2 semanas disminuyó significativamente los recuentos salivales de *S. mutans* tras una intervención en niños de 3 a 6 años. De igual manera, los estudios de Ahola, Jindal, Juneja, Glavina y Villavicencio, et al. (26,29–31,33) son consistentes en mostrar una reducción estadísticamente significativa en los recuentos salivales de *S. mutans* entre el grupo de intervención y el grupo de control después de la terapia probiótica; sin embargo, hay que tener en cuenta que los periodos limitados de intervención de estos estudios oscilaron entre 14 días y 9 semanas. Además, las cepas de bacterias probióticas utilizadas fueron diferentes, así como las edades de los niños estudiados: adultos jóvenes en el estudio de Ahola, et al. (26), adolescentes en Jindal y Juneja, et al. (29,30) y niños en los estudios de Glavina y Villavicencio, et al. (31,33). También los vehículos de administración fueron diferentes; por lo tanto, las condiciones experimentales de los varios estudios no fueron homogéneas.

Se ha informado de que los *Lactobacillus* orales naturales pueden inhibir el crecimiento de *S. mutans*, este efecto fue más pronunciado en los sujetos sin caries que en los que tenían caries activa, un hallazgo que puede explicar en parte el resultado negativo del estudio de Lexner, et al. (28). En un estudio de Simark-Mattsson, et al. (40) con observación del crecimiento de *S. mutans* autólogos in vitro, se encontró el mismo resultado.

Existen estudios in vitro que demuestran la inhibición de *S. mutans* por *Lactobacillus* de origen natural aislados de la microbiota residente. Los aislados de *Lactobacillus* de origen natural de bebés de 4 meses alimentados con leche materna mostraron la inhibición del crecimiento de *S. mutans* y *Candida albicans*. Además, los *Lactobacillus* naturales aislados de sujetos sin caries tenían un mayor potencial inhibidor sobre la *S. mutans* en comparación con los *Lactobacillus* aislados de sujetos con caries. (41)

Además de los *Lactobacillus*, recientes estudios apuntan a otros posibles probióticos con efectos beneficiosos en prevenir la caries. Se ha planteado que las bacterias asociadas a condiciones orales saludables serán más eficaces que las cepas probióticas tradicionales asociadas al intestino en aspectos clave como la colonización del lugar oral donde se produce la enfermedad y las funciones de promoción de la salud oral. Un ejemplo de estos colonizadores activos es *Streptococcus dentisani*, aislado de la placa dental de individuos sin caries. *S. dentisani* inhibe el crecimiento de los principales patógenos orales, como *S. mutans* y *S. sobrinus*, mediante la producción de bacteriocinas. También amortigua el pH ácido extracelular a través de una vía arginolítica. (42)

## **II. Recuento de *Lactobacillus*:**

El recuento salival de *Lactobacillus spp.* es un marcador indirecto de la caries dental, algunos estudios midieron este parámetro en la **Tabla 6**. Se ha visto que los estudios con vehículo suplementado con *L. rhamnosus* de diferentes cepas influyó en los niveles de *Lactobacillus spp.* en la saliva; la prevalencia disminuyó con el consumo de leche, queso o yogur que contiene *L. rhamnosus*.

Los estudios de Steckslen-Blicks, Lexner, Glavina y Eden, et al. (27,28,31,34) descubrieron que los recuentos de *Lactobacillus spp.* se mantenían constantes en los bebés, niños y adolescentes con el consumo de *L. rhamnosus*; sin embargo, en el estudio de Steckslen-Blicks, et al. (27) curiosamente, la prevalencia general de *Lactobacillus* salivales era baja y no parecía aumentar con el consumo de la leche que contenía *Lactobacillus*, pero, no es posible comparar directamente los resultados microbianos con los de trabajos anteriores y los niveles relativamente bajos de *S. mutans* y *Lactobacillus spp.* puede ser el resultado de la técnica de muestreo modificada en la que la recolección no fue precedida por la masticación. Otra limitación de este estudio es la administración de fluoruro junto con el probiótico, que representa un elemento de confusión. De la misma forma, Tehrani, et al. (39) demostraron que el uso de gotas que contienen *L. rhamnosus*, *L. reuteri* y *Bifidobacterium infantis* durante 2 semanas tampoco tuvo efecto sobre los recuentos de *Lactobacillus spp.* en niños en edad preescolar.

En cambio, los estudios de Ahola y Villavicencio, et al. (26,33) demostraron que el uso de queso y leche respectivamente que contienen *L. rhamnosus GG* y *L. rhamnosus GG-LC 705* después de 3 semanas y 9 meses, tuvo como efecto una disminución sobre los recuentos de *Lactobacillus spp.* Este resultado concuerda con los de Cogulu, et al. (43), que observaron una reducción estadísticamente significativa de *S. mutans* y *Lactobacillus spp.* salivales después de 3 semanas de intervención con probiótico-kéfir, en adultos jóvenes de 20 a 27 años. No obstante, hay que tener en cuenta que los estudios de Cogulu y Ahola, et al. (26,43) se realizaron en adultos jóvenes y la extrapolación debe hacerse con precaución.

La intervención de Ahola, et al. (26) pareció aumentar la probabilidad de recuentos más altos de *Lactobacillus* salivales. Esto es bastante lógico, ya que el propio queso contenía *Lactobacillus*. Hay que tener en cuenta que existen diferencias entre los distintos *Lactobacillus* en cuanto a su capacidad para causar caries dental. En este estudio, el queso contenía *Lactobacillus* que no se consideran cariogénicos.

Existen limitaciones en termino de comparación de resultados porque los estudios presentan diferentes cepas de *L. rhamnosus* como *L. rhamnosus GG*, *L. rhamnosus GG+LC705*, *L. rhamnosus LB21*, *L. rhamnosus HN001* fueron evaluados en estos estudios, pero, diferentes cepas de probióticos pueden tener diferentes efectos en la salud oral.

### **III. Incidencia de caries:**

Numerosos estudios clínicos coinciden en que los *Lactobacillus* probióticos provocan un efecto positivo en la caries dental, posiblemente al interferir en la ecología microbiana de la biopelícula oral. Se desconoce el mecanismo exacto por el que los probióticos ejercen su supuesta actividad anticaries. En los estudios se han utilizado como vehículo leche con adición de diferentes cepas de *L. rhamnosus*.

Hasta la fecha sólo se han publicado 5 ensayos controlados aleatorios bien diseñados que analizan el número de caries dental como marcador de la misma enfermedad (**Tabla 7**). Las cepas probióticas, la administración, la duración de la intervención y el grupo objetivo variaron según el estudio. En la mayoría de los estudios (80%), las intervenciones en niños

preescolares con consumo diario de leche con bacterias probióticas añadidas dieron lugar a una reducción de la caries en los grupos de tratamiento. Los 5 estudios investigaron el efecto a largo plazo de una intervención durante la infancia.

Villavicencio, et al. (33) demostraron que la leche enriquecida con *L. rhamnosus SP1* en los niños de 3-4 años no tuvo efecto significativo sobre los recuentos de *S. mutans* ni sobre la caries dental en el seguimiento de nueve meses. En cambio, Nase, Stecksén-Blicks, Rodríguez y Sandoval, et al. (25,27,32,35) demostraron que una intervención con *L. rhamnosus* de varias cepas (respectivamente *L. rhamnosus GG, LB21, SP1*) redujo la prevalencia de lesiones de caries en la dentición primaria.

El informe finlandés de Nase, et al. (25) sugirió que *L. rhamnosus GG* podía reducir la incidencia de caries y el estudio sueco de Stecksén-Blicks, et al. (27) con *L. rhamnosus LB21* sugirió efectos similares, aunque no se pudo excluir un efecto de confusión derivado del flúor, que se había añadido a la leche de prueba. Estos dos estudios también mostraron una reducción de la frecuencia de otitis media (infección del oído medio) y un menor uso de antibióticos en los grupos de tratamiento en el estudio de Stecksén-Blicks. Posteriormente, un estudio de Rodríguez, et al. (32) realizado en Chile demostró que la ingesta regular de leche suplementada con *L. rhamnosus SP1* redujo el desarrollo de caries en niños de 2-3 años.

La leche es un alimento proteico que aporta aminoácidos y nitrógeno orgánico indispensables para el ser humano; proteínas con capacidades amortiguadoras; calcio y fósforo que tienen propiedades protectoras contra la caries. Los beneficios de la leche en el control de la caries pueden explicarse por varios aspectos, como la remineralización del esmalte, el impedimento de la adhesión bacteriana al diente y la obstrucción en la formación del biofilm bacteriano. (44)

#### **IV. Capacidad amortiguadora salival:**

Las bacterias probióticas producen muchas sustancias que afectan a la flora bucal. Estas sustancias pueden alterar el pH o el potencial de oxidación/reducción de la placa dental y la saliva, afectando a la supervivencia de las bacterias cariogénicas. En consecuencia, el pH de la saliva y la capacidad de amortiguación pueden verse afectados (**tabla 8**).

En el estudio de Glavina, Villavicencio y Eden, et al. (31,33,34) en niños, niños preescolares y bebés, respectivamente, la capacidad amortiguadora aumentó mucho tras el uso de yogur probiótico o el consumo de leche suplementado en probióticos. Dado que la capacidad de amortiguación es una medida para aliviar la condición de caries, estos autores recomiendan el uso de probióticos *L. rhamnosus GG* y *L. rhamnosus HN001* para aumentar la capacidad de amortiguación de los niños con riesgo de caries. Esta observación confirma la suposición de que el fosfopéptido de caseína fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) puede influir en el pH o la aplicación de probióticos puede tener efectos preventivos per se, y puede conducir a la reducción de la producción de ácido bacteriano y prevenir caries.

Sin embargo, en el estudio de Ahola, et al. (26) no hubo cambios significativos entre los grupos de estudio en la capacidad de amortiguación salival durante la intervención o durante el período posterior al tratamiento.

A pesar del estudio de Villavicencio, et al. (33), no se encontraron estudios en preescolares que compararan la capacidad de amortiguación salival tras una intervención de leche con probióticos, sin embargo, las ventajas de incorporar probióticos a los productos lácteos por la capacidad amortiguadora de la matriz alimentaria y la presencia de componentes lácteos se encuentran en la correlación con la remineralización del esmalte dental. (45)

#### **Limitaciones de los estudios:**

El hecho de que todos los estudios incluidos se hayan llevado a cabo con un diseño aleatorio doble ciego o triple ciego controlado con placebo no significa ciertamente que estén libres de sesgos o conflictos.

En cuanto a los *L. rhamnosus*, no se ha demostrado una colonización permanente, ni en las intervenciones en las primeras etapas de la vida ni en los sujetos con una microbiota madura. Por lo tanto, no son capaces de establecerse definitivamente en la cavidad oral, y es necesario un consumo diario para conseguir un efecto duradero.

Existen pocos ensayos controlados aleatorios sobre el efecto a largo plazo de las bacterias probióticas en el desarrollo de la caries. Además, estos estudios se han dirigido a diferentes grupos de edad y han utilizado diferentes cepas probióticas y diferentes vehículos

de administración. Así pues, se necesitan más estudios para respaldar las débiles pruebas actuales del potencial de reducción de caries de los probióticos.

## Conclusión

A partir de los resultados obtenidos, se señalan las siguientes conclusiones:

- El *L. rhamnosus* disminuyó el recuento de *S. mutans* salivares y el recuento de caries en 80% de los pacientes con probiótico.
- El *L. rhamnosus* no ha demostrado tener un efecto importante sobre el recuento de *Lactobacillus spp.*
- El *L. rhamnosus* aumentó la capacidad amortiguadora de la saliva en el 75% de los estudios analizados.
- No se ha encontrado suficiente información para identificar la forma y el tiempo de administración más adecuados de *L. rhamnosus*.
- Existen pocos estudios sobre el efecto a largo plazo de *L. rhamnosus* en el desarrollo de la caries.

**Líneas futuras:** Los estudios analizados son heterogéneos en cuanto a la edad de los participantes, la cepa de *L. rhamnosus* utilizada y el vehículo de administración. Las pruebas que existen actualmente sobre el efecto beneficioso de *L. rhamnosus* como preventivo de la caries son débiles, por lo tanto, se necesitan más estudios para respaldar su posible aplicación en la clínica.

## Bibliografía

1. Hasslöf P, Stecksén-Blicks C. Chapter 10: Probiotic bacteria and dental caries. Monographs in Oral Science. 2019;28:99–107.
2. Ferreira A, Longbottom ZC. Detection and Assessment of Dental Caries. 1st ed. Ferreira A, Longbottom ZC, editors. Springer, Cham; 2019.
3. Arweiler NB, Netuschil L. The Oral Microbiota. Adv Exp Med Biol. 2016;902:45–60.
4. Welch JLM, Rossetti BJ, Rieken CW, Dewhirst FE, Borisy GG. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Feb 9;113(6):E791–800.
5. Jia G, Zhi A, Lai PFH, Wang G, Xia Y, Xiong Z, et al. The oral microbiota - a mechanistic role for systemic diseases. Br Dent J. 2018 Mar 23;224(6):447–55.
6. Pitts N. Understanding Dental Caries. Springer. Goldberg M, editor. Paris; 2016.
7. Negroni M. Microbiología estomatológica. 2nd ed. Negroni M, editor. Buenos aires: Editorial medica panamericana; 2009.



8. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res*. 1994;8(2):263–71.
9. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 May 25;3.
10. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology Letters*. 2014 Dec 1;162(2):22–38.
11. Coscarelli Nélida O, Mosconi Etel D, Pólvora Beatriz O, Saporitti Fernando M, Friso Ester O, Bustichi Gabriela O, et al. *BIOQUIMICA DEL MEDIO BUCAL*. 2016.
12. Zaura E, Keijser BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy “core microbiome” of oral microbial communities. *BMC Microbiol*. 2009;9.
13. Lin TH, Lin CH, Pan TM. The implication of probiotics in the prevention of dental caries. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2018 Jan 1;102(2):577–86.
14. Ionescu AC, Hahnel S. *Oral Biofilms and Modern Dental Materials*. 1st ed. Ionescu AC, Hahnel S, editors. Springer, Cham; 2021.
15. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Medical microbiology*. 8th ed. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M, editors. Elsevier; 2016.
16. BijleID MN, Ekambaram M, Lo ECM, Yiu CKY. Synbiotics in caries prevention: A scoping review. *PLoS ONE*. 2020 Aug 1;15(8 August).
17. Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Jané-Salas E. Probiotics and oral health: A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2017 May 1;22(3):e282–8.
18. Tipos de Probióticos: cepas y alimentos | Todoprobióticos.
19. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2020;70(4):2782–858.
20. Pivat S, Teanpaisan R, Thitasomakul S, Thearmontree A, Dahlén G. *Lactobacillus* species and genotypes associated with dental caries in Thai preschool children. *Mol Oral Microbiol*. 2010 Apr;25(2):157–64.
21. Hedberg M, Hasslöf P, Sjöström I, Twetman S, Stecksén-Blicks C. Sugar fermentation in probiotic bacteria--an in vitro study. *Oral Microbiol Immunol*. 2008 Dec;23(6):482–5.
22. Gómez CFL. *Lactobacillus rhamnosus*: características, morfología.
23. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*. 2008 May 22;111:1–66.
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021 Mar 29;372.



25. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Pönkä A, Poussa T, et al. Effect of Long-Term Consumption of a Probiotic Bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in Milk on Dental Caries and Caries Risk in Children. *Caries Research*. 2001;35(6):412–20.
26. Ahola AJ, Yli-Knuuttila H, Suomalainen T, Poussa T, Ahlström A, Meurman JH, et al. Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Archives of Oral Biology*. 2002;47(11):799–804
27. Stecksén-Blicks C, Sjöström I, Twetman S. Effect of long-term consumption of milk supplemented with probiotic lactobacilli and fluoride on dental caries and general health in preschool children: A cluster-randomized study. *Caries Research*. 2009;43(5):374–81.
28. Lexner MO, Blomqvist S, Dahlén G, Twetman S. Microbiological profiles in saliva and supragingival plaque from caries-active adolescents before and after a short-term daily intake of milk supplemented with probiotic bacteria-A pilot study. *Oral Health and Preventive Dentistry*. 2010;8(4):383–8.
29. Jindal G, Pandey RK, Agarwal J, Singh M. A comparative evaluation of probiotics on salivary mutans streptococci counts in Indian children. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2011;12(4):211–5.
30. Juneja A, Kakade A. Evaluating the effect of probiotic containing milk on salivary mutans streptococci levels. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2012;37(1):9–14.
31. Glavina D, Gorseta K, Skrinjarić I, Vranić DN, Mehulić K, Kozul K. Effect of LGG yoghurt on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. salivary counts in children. *Coll Antropol*. 2012 Mar;36(1):129–32.
32. Rodríguez G, Ruiz B, Faleiros S, Vistoso A, Marró ML, Sánchez J, et al. Probiotic compared with standard milk for high-caries children. *Journal of Dental Research*. 2016;95(4):402–7.
33. Villavicencio J, Villegas LM, Arango MC, Arias S, Triana F. Effects of a food enriched with probiotics on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. salivary counts in preschool children: A cluster randomized trial. *Journal of Applied Oral Science*. 2018;26.
34. Eden E, Topaloğlu A, Özgenç F, Aksu G, Ergin E. Effect of Short-term Probiotic Yogurt Consumption on Caries Risk Factors in Infants. *Journal of Pediatric Research*. 2019 Mar;6(1):12–7.
35. Sandoval F, Faleiros S, Cabello R, Díaz-Dosque M, Rodríguez G, Escobar A. The consumption of milk supplemented with probiotics decreases the occurrence of caries and the salivary concentration of hβD-3 in children. *Clinical Oral Investigations*. 2021;25(6):3823–30.
36. Tahmourespour A. Probiotics and the Reduction of Dental Caries Risk. 2012.
37. Feng J, Li JY, Zhou XD. Effects of the active compounds of *M. officinalis* on cariogenic bacteria. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*. 2007 Jun;38(3):456–8.
38. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017 Mar;44:S12–22.



39. Tehrani M, Akhlaghi N, Talebian L, Emami J, Keyhani S. Effects of probiotic drop containing *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis*, and *Lactobacillus reuteri* on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* levels. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2016 Oct 1;7(4):469.
40. Simark-Mattsson C, Emilson CG, Håkansson EG, Jacobsson C, Roos K, Holm S. *Lactobacillus*-mediated interference of mutans streptococci in caries-free vs. caries-active subjects. *Eur J Oral Sci*. 2007;115(4):308–14.
41. Romani Vestman N, Timby N, Holgerson PL, Kressirer CA, Claesson R, Domellöf M, et al. Characterization and in vitro properties of oral lactobacilli in breastfed infants. *BMC Microbiology*. 2013;13(1):193.
42. López-López A, Camelo-Castillo A, Ferrer MD, Simon-Soro áurea, Mira A. Health-associated niche inhabitants as oral probiotics: The case of *Streptococcus dentisani*. *Frontiers in Microbiology*. 2017 Mar 10;8(MAR).
43. Cogulu D, Topaloglu-Ak A, Caglar E, Sandalli N, Karagozlu C, Ersin N, et al. Potential effects of a multistrain probiotic-kefir on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. *Journal of Dental Sciences*. 2010 Sep 1;5(3):144–9.
44. Vakil I, Shetty V, Hegde AM. Remineralizing and Anticariogenic Benefits of Puremilk - A Review. *Journal of Health and Allied Sciences NU*. 2016 Jun;06(02):057–62.
45. Anand S, Masih U, Yeluri R. Comparative Quantitative Assessments of Salivary Ion Activity Product for Hydroxyapatite and Buffering Capacity in Children with Different Caries Experience. *J Clin Pediatr Dent*. 2016 Jan 1;40(6):480–5.

**Anexo 1: GUIA PRISMA**

Seccion/tema	Items	Item de la lista de verificacion	Localizacion del item en la publicacion
TI TULO			
Ti tulo	1	Identifique la publicacion como una revision sistematica.	Portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificacion para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	Pag 2
INTRODUCCION			
Justificacion	3	Describa la justificacion de la revision en el contexto del conocimiento existente	Pag 14
Objetivos	4	Proporcione una declaracion explicita de los objetivos o las preguntas que aborda la revision.	Pag 14
ME TODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusion y exclusion de la revision y como se agruparon los estudios para la sintesis.	Pag 15
Fuentes de informacion	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de busqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se busco o consulto por ultima vez.	Pag 16
Estrategia de busqueda	7	Presente las estrategias de busqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los limites utilizados.	Pag 16
Proceso de seleccion de los estudios	8	Especifique los metodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusion de la revision, incluyendo cuantos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicacion recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatizacion utilizadas en el proceso	Pag 18
Proceso de extraccion de los datos	9	Indique los metodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuantos revisores recopilaron datos de cada publicacion, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatizacion utilizadas en el proceso.	Pag 18
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, analisis) y, de no ser así, los me	

		todos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente ( <i>missing</i> ) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Pag 18
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir que estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5)).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

Seccion/tema	Item n.º	Item de la lista de verificacion	Localizacion del item en la publicacion
Evaluacion del sesgo en la publicacion	14	Describa los metodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una sintesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	Pag 18
Evaluacion de la certeza de la evidencia	15	Describa los metodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
RESULTADOS			
Seleccion de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de busqueda y seleccion, desde el numero de registros identificados en la busqueda hasta el numero de estudios incluidos en la revision, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figure 1)	Pag 20 Figure 1
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplan con los criterios de inclusion, pero que fueron excluidos, y explique porque fueron excluidos.	Pag 22
Caracteristicas de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus caracteristicas.	Pag 22
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	Pag 23 Tabla 3
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadisticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimacion del efecto y su precision (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o graficos.	
Resultados de la sintesis	20a	Para cada sintesis, resuma brevemente las caracteristicas y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	Pag 25 Tabla 4,5,6, 7 y 8
	20b	Presente los resultados de todas las sintesis estadisticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precision (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la direccion del efecto	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los analisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados	
Sesgos en la publicacion	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada sintesis evaluada.	

Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSION			
Discusion	23a	Proporcione una interpretacion general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	Pag 33
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revision.	Pag 39
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revision utilizados.	
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la practica, las políticas y las futuras investigaciones	Pag 40
OTRA INFORMACION			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la informació n del registro de la revision, incluyendo el nombre y el numero de registro, o declare que la revision no ha sido registrada.	
	24b	Indique donde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningun protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la informacion proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiacion	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revision y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revision.	
Disponibilidad de datos, codigos y otros materiales	27	Especifique que elementos de los que se indican a continuacion están disponibles al público y donde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extraccion de datos, datos extraidos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los analisis, codigo de analisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

## **Anexo 2: FORMATO ARTICULO**

### **El efecto del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* para la prevención de caries en esmalte en pacientes jóvenes: revisión sistemática**

Margaux Danneels-Casabianca, Niela Flacco, Santiago Arias-Herrera

Universidad Europea de Valencia. Faculty of Health Sciences. Department of Dentistry

*Correspondence:*  
Paseo Alameda, 7  
46010 – Valencia, Spain  
[margaux.danneels@sfr.fr](mailto:margaux.danneels@sfr.fr)

#### 1 **Resumen**

2 **Introducción:** La caries dental es una de las enfermedades más prevalentes en la población mundial, por lo que  
3 se necesitan nuevas medidas para su prevención. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda electrónica en  
4 PubMed, SCOPUS y CINAHL con las palabras claves "*Lactobacillus rhamnosus* AND caries" y  
5 "*Lactobacillus rhamnosus* AND caries". Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos aleatorios  
6 controlados y ensayos clínicos que evalúen la acción de la cepa probiótica *L. rhamnosus* en la prevención de la  
7 caries dental en participantes de 1 a 35 años. La revisión se realizó siguiendo PRISMA 2020 y según el método  
8 PICO. **Resultados:** *L. rhamnosus* disminuyó el recuento de *S. mutans* salivares y el recuento de caries. No  
9 demostró tener un efecto sobre el recuento de *Lactobacillus spp.* Aumentó la capacidad amortiguadora salival en  
10 los estudios analizados. No se encontró suficiente información para para identificar la forma y el tiempo de  
11 administración más adecuados de *L. rhamnosus*. No se ha demostrado una colonización permanente del *L.*  
12 *rhamnosus*, ni en las intervenciones en las primeras etapas de la vida ni en los sujetos con una microbiota  
13 madura, es necesario un consumo diario para conseguir un efecto duradero. **Conclusión:** El *L. rhamnosus*  
14 añadido en los diferentes vehículos parece tener un efecto de prevención de las caries dentales tanto en  
15 microbiota inmadura que microbiota madura. Sin embargo, se necesitan aún más estudios para respaldar su  
16 posible beneficio frente a la aparición de la caries.

17 **Palabras claves:** *Lactobacillus rhamnosus*, caries, niños, adolescentes, jóvenes.

#### 18 **INTRODUCCION**

19 La caries se considera una disbiosis de la microbiota oral que se manifiesta cuando los patógenos  
20 cariogénicos predominan sobre los comensales orales sanos. (1,2) En los últimos años se está  
21 desarrollando un nuevo enfoque para la prevención de la caries, basado en la utilización de probióticos.

#### 22 **Microbiota dental en salud y en las caries**

23 La microbiota oral incluye centenares de especies bacterianas diversas. Es una parte normal de la  
24 cavidad oral y tiene una importante función de protección contra la colonización de bacterias  
25 extrínsecas que podrían afectar a la salud y contribuye al mantenimiento de la homeostasis oral.(3)

26 En 1994, el profesor Marsh (4,5) propuso la teoría ecológica de la placa, según la cual la caries es  
27 una consecuencia del cambio en el ambiente intraoral que altera la homeóstasis entre la microflora oral  
28 residente y el huésped. Esto muestra la importancia del medio ambiente intraoral para la etiopatogenia  
29 de la caries y que la caries podría prevenirse no sólo atacando a las bacterias causantes, sino también  
30 interfiriendo en los factores que causan este desequilibrio.(6,7)

1 La composición de la microbiota del diente está influenciada por varios factores como: la ubicación  
2 del diente dentro de la boca, su anatomía y su fisiología, el flujo salival, la higiene personal, el pH del  
3 entorno, la temperatura, la toma de medicamentos (antibióticos de amplio espectro, corticoides,  
4 quimioterapia etc..). (4,8,9)

5 Los *S. mutans* se han considerado tradicionalmente los principales agentes de la caries dental  
6 en presencia de factores predisponentes y numerosos estudios han demostrado que *S. mutans* está  
7 relacionado con la biopelícula de placa cariogénica y asociada con su comienzo. (4)

### 8 **Los probióticos y sus acciones en la salud bucal**

9 Los probióticos se definen como microorganismos vivos no patógenos que, administrados en  
10 cantidades adecuadas en los alimentos o como suplementos dietéticos, confieren beneficios a la salud  
11 del huésped. (1,10,11)

12 En el mercado actual, el consumo de productos lácteos probióticos a base de *Lactobacillus*, como el  
13 yogur, el queso, el helado o el kéfir, va en aumento, y los medios de comunicación llaman la atención  
14 sobre sus efectos favorables para la salud en general.

15 Los *Lactobacillus* se caracterizan en dos grupos principales (12,13):

- 16 - **homofermentadores**, que producen principalmente ácido láctico a partir de la fermentación de  
17 glucosa (*L. casei*)
- 18 - **heterofermentadores**, que producen ácido láctico, así como acetato, etanol y dióxido de  
19 carbono (*L. fermentum*, *L. casei* y *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* y *L. oris*).

20 La investigación se centra en las cepas con poca capacidad de fermentación de azúcares, como *L.*  
21 *rhamnosus*, *L. reuteri* y *L. paracasei*. (14,15)

22 Existen evidencias que sugieren que *L. rhamnosus* sea solamente un habitante transitorio de la  
23 cavidad oral. Se podría tomar como un suplemento probiótico añadido a varios alimentos,  
24 especialmente a los productos lácteos. (16)

25 Los factores microbiológicos se consideran la principal causa de desarrollo de la caries dental, por ello,  
26 se piensa que la bacterioterapia podría influir positivamente en la prevención de esta  
27 enfermedad. Los probióticos representan una opción terapéutica para mantener la salud bucal

28 mediante la utilización de bacterias naturales. Actualmente se está investigando si esta estrategia  
29 pudiera evitar la formación de caries dental, inhibiendo a microorganismos específicos, sin la necesidad  
30 de alterar el equilibrio microbiológico de la cavidad oral. (17)

1 **OBJETIVO DE LA REVISION**

2 El objetivo principal es realizar una revisión sistemática para sintetizar la evidencia sobre el papel que  
3 podría jugar el *L. rhamnosus* sobre la cavidad oral y su posible prevención de caries en niños,  
4 adolescentes y adultos jóvenes.

5 **MATERIALES Y METODOS**

6 Esta revisión se realizó siguiendo las directrices PRISMA 2020. (18)

7 **- Identificación de la pregunta PICO:**

8 Se empleó la siguiente pregunta de enfoque según el diseño del estudio de población, intervención,  
9 comparación y resultados. ¿El empleo de *Lacticaseibacillus rhamnosus* puede prevenir la aparición de  
10 caries de esmalte en niños, adolescentes y adultos jóvenes de entre 1 a 35 años?

11 **- Estrategia de búsqueda y fuentes de información:**

12 Se realizaron búsquedas sistemáticas en Scopus library, PubMed y CINAHL durante el periodo  
13 de tiempo comprendido entre los años 2001 a 2022. En las tres bases de datos se utilizó esta estrategia  
14 de búsqueda: "*Lactobacillus rhamnosus*) AND (caries)". En la base de datos Pubmed  
15 no se pusieron filtros; sin embargo, en SCOPUS library se usó como filtro "dentistry". El nombre de  
16 "*Lactobacillus rhamnosus*" se cambió en 2020 por "*Lacticaseibacillus rhamnosus*", por lo tanto, se  
17 hizo la búsqueda también con "*(Lacticaseibacillus rhamnosus)* AND (caries)" y  
18 no dio diferencias. La estrategia de búsqueda se llevó a cabo sin restricciones de idioma de la base de  
19 datos. Se revisaron los resultados de la búsqueda y se examinaron los títulos y los resúmenes. Se  
20 obtuvieron los textos completos de todos los estudios potencialmente elegibles.

21 **- Criterios de elegibilidad de los estudios:**

22 Se han seguido los siguientes criterios de inclusión:

- 23 - Todos los artículos sobre estudios de casos y controles y ensayos controlados aleatorios;
- 24 - Estudios con cepas bacterianas *L. rhamnosus* relacionados con el proceso de caries;
- 25 - Intervención clínica con probióticos *L. rhamnosus* con cualquier criterio de valoración relacionado  
26 con la caries dental;
- 27 - Intervención clínica con valoración del *S. mutans*;
- 28 - Intervención clínica con aislados humanos no modificados en los ensayos en humanos;
- 29 - Intervención en humanos de 1 a 35 años.

30 Se han seguido los siguientes criterios de exclusión:

- 1 - Resumen no disponible o resúmenes únicos;
- 2 - Revisiones sistemáticas
- 3 - Metaanálisis;
- 4 - Estudios que no se han realizado en humanos; estudios sobre modelos o sobre cultivos de células,
- 5 in vitro;
- 6 - Opiniones;
- 7 - Artículos originales que trataban otras afecciones orales como la gingivitis, la enfermedad
- 8 periodontal, la halitosis, etc.
- 9 - Humanos de más de 35 años.

10 Las decisiones finales de inclusión-exclusión se tomaron al examinar los artículos en su totalidad.

11 **- Proceso de selección, variables del estudio, extracción y análisis de datos:**

12 Se extrajo la siguiente información de cada estudio: autor, año de publicación, tipo de estudio, número  
13 de pacientes, características de los pacientes, cepa de *L. rhamnosus* utilizada en el estudio, forma y  
14 duración de administración del *L. rhamnosus* y, finalmente, los resultados  
15 obtenidos de cada estudio. Se decidió comparar los resultados en los individuos que tomaron esta cepa  
16 de probiótico con los que no.

17 Los “outcomes” evaluados en los resultados fueron:

- 18 - Recuentos de *S. mutans* en la saliva
- 19 - Recuentos de *Lactobacillus spp.* en la saliva
- 20 - Recuentos de caries dental
- 21 - Capacidad amortiguadora de la saliva

22 Se establecieron los recuentos de *S. Mutans*, *Lactobacillus spp.* y la capacidad de amortiguación de la  
23 saliva mediante las pruebas de bacterias CRT y de amortiguación CRT (Vivadent, Schaan,  
24 Liechtenstein). El recuento de caries dental se hizo mediante observación clínica. Las medidas y  
25 características se recopilaron en unas tablas (**Tabla 1,2,3 y 4**) y analizaron a nivel descriptivo.

26 **- Valoración de la calidad y evaluación del riesgo de sesgo:**

27 Se evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio a través de la herramienta CASPe, el juicio para cada  
28 pregunta consistió en registrar "sí" (bajo riesgo de sesgo), "no" (alto riesgo de sesgo) o "poco claro"  
29 (falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo). Para ello se elaboró la **Figure 2**.

30 **RESULTADOS**

1 **- Selección de estudios. Flow chart:**

2 En la búsqueda inicial se obtuvieron un total de 186 artículos; 104 en PubMed, 20 en CINAHL Full text  
3 y 62 en Scopus (**Figure 1**). Se eliminaron 74 duplicados manualmente. Tras revisión de títulos y  
4 resúmenes, se excluyeron 66 estudios porque eran irrelevantes o no cumplían los criterios.  
5 Posteriormente, con una lectura profunda de cada texto completo de los 45 artículos restantes, se  
6 excluyeron 34 estudios que no cumplían los criterios de elegibilidad.

7 **- Características de los estudios revisados:**

8 Los 11 artículos seleccionados presentaron un informe completo de las características de los  
9 participantes, así como de los resultados de los estudios. En total, se analizaron los datos de 20 bebés,  
10 1609 niños, 58 adolescentes y 74 adultos jóvenes, recopilándose la información sobre la edad (de 6  
11 meses a 35 años), el tipo de cepa de *L. rhamnosus* empleado en el estudio, la duración del seguimiento  
12 (que osciló entre de 2 semanas y 21 meses), la forma de administración y el vehículo empleado.  
13 La comparación se realizó entre participantes del grupo experimental (tratado con el probiótico *L.*  
14 *rhamnosus*) y grupo control (sin probiótico). Los estudios se enfocaron en dientes temporales o  
15 permanentes dependiendo de la edad de los participantes. En todos los casos el experimento se realizó  
16 en ciego (doble ciego para 8 de los estudios y triple ciego para 2 estudios). En todos los estudios, los  
17 participantes eran pacientes con ausencia de enfermedad crónica grave o alergia, pacientes con  
18 capacidad para cooperar en un examen dental y pacientes sin antecedentes recientes de uso de agentes  
19 antimicrobianos /antibacterianos en el mes anterior al estudio.

20 **- Evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo:**

21 La calidad metodológica y el riesgo de sesgo se evaluaron con el método CASPe y se presenta en la  
22 **Figure 2**.

23 En general, la calidad de los artículos elegidos fue evaluada como buena y el riesgo de sesgo como bajo.

24 **- Síntesis de los resultados:** Los resultados se presentan en **Tabla 1,2,3 y 4**.

25 *L. rhamnosus* disminuyó el **recuento de *S. mutans* salivares** en cinco estudios, sin embargo, cuatro  
26 estudios no hallaron diferencias significativas en presencia o ausencia del probiótico. El uso diario de  
27 bacterias probióticas *L. rhamnosus* parece alterar los niveles de *S. mutans* a corto plazo. (**Tabla.1**)

28 *L. rhamnosus* disminuyó el **recuento de *Lactobacillus spp.* salivares** en 2 estudios, mientras 4  
29 estudios no reportaron diferencias significativas. Hoy en día *L. rhamnosus* no ha demostrado tener un  
30 efecto importante sobre el recuento de *Lactobacillus spp.* (**Tabla 2**)

1 *L. rhamnosus* redujo el **recuento de caries** en el 80% de los estudios analizados. A pesar de  
2 que las cepas probióticas, la forma de administración, la duración de la intervención y las características  
3 de los participantes variaron entre estudios, se ha demostrado que *L. rhamnosus* puede reducir el  
4 recuento de caries a largo plazo y en sujetos con microbiota inmadura. (**Tabla 3**)

5 *L. rhamnosus* aumentó **la capacidad amortiguadora de la saliva** en el 75% de los estudios  
6 analizados. Este efecto se observó tanto a corto como a larga plazo, en microbiota madura e inmadura.  
7 (**Tabla 4**)

## 8 **DISCUSION**

9 En las últimas décadas, cada vez más estudios sugieren que la ingesta de probióticos podría  
10 tener efectos beneficiosos para el mantenimiento de la salud oral. Esta revisión sistemática busca  
11 dilucidar si la toma diaria de un producto lácteo como leche, yogur o queso complementado con  
12 probióticos disminuye los recuentos de *S. mutans* y/o *Lactobacillus spp.*, disminuye el recuento de  
13 caries y/o aumenta la capacidad tampón salival en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

14 La selección de la especie probiótica se basó en hallazgos anteriores que mostraron que *L.*  
15 *rhamnosus* exhibe una actividad antagonista contra las bacterias cariogénicas y también  
16 porque se había utilizado en ensayos clínicos. Hasta ahora, los estudios se han llevado a cabo en sujetos  
17 con una microbiota madura, pero en la actualidad, los lactantes, niños, adolescentes y adultos jóvenes  
18 con una microbiota oral inmadura se han convertido en el centro de atención, ya que una intervención  
19 probiótica temprana podría tener un beneficio prolongado en la salud oral. (19)

### 20 ***Recuento de S. mutans***

21 El recuento salival de *S. mutans* es un marcador indirecto de la eficacia del probiótico y la  
22 mayoría de los estudios analizados midieron este parámetro (**Tabla 1**), demostraron la capacidad de  
23 reducir los recuentos de *S. mutans* en la saliva.

24 El estudio realizado por Näse et al. (20) encontró una disminución en los recuentos de *S. mutans*  
25 en preescolares, cuando se administra *L. rhamnosus* a la leche consumida entre semana durante 7 meses;  
26 sin embargo, al igual que en el estudio de Villavicencio, et al. (21), que proporcionó leche durante 9  
27 meses, los resultados no son estadísticamente significativos. El estudio de Stecksén-Blicks, et al. (22)  
28 también en preescolares, proporcionó *L. rhamnosus* con 2,5 mg de flúor por litro de leche durante 21  
29 meses, y encontró resultados coincidentes con el estudio de Näse, et al., aunque, se desconoce si el  
30 efecto de la disminución de los recuentos de *S. mutans* se debió a la cepa probiótica o a la adición de

1 fluoruro en la leche. (23,24)

2 El ensayo clínico de Tehrani, et al. (25) descubrió que el uso de gotas que incluían *L.*  
3 *rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis* y *L. reuteri* durante 2 semanas disminuyó significativamente los  
4 recuentos salivales de *S. mutans* tras una intervención en niños de 3 a 6 años. De igual manera, los  
5 estudios de Ahola, Jindal, Juneja y Glavina et al. (26,27-29) son consistentes en mostrar una reducción  
6 estadísticamente significativa en los recuentos salivales de *S. mutans* entre el grupo de intervención y  
7 el grupo de control después de la terapia probiótica; sin embargo, hay que tener en cuenta que los  
8 periodos limitados de intervención de estos estudios oscilaron entre 14 días y 9 semanas. Además, las  
9 cepas de bacterias probióticas utilizadas fueron diferentes, así como las edades de los niños estudiados:  
10 adultos jóvenes en el estudio de Ahola, et al. (22), adolescentes en Jindal y Juneja, et al. (27,28) y niños  
11 en los estudios de Glavina y Villavicencio, et al. (21,29).

12 Se ha informado de que los *Lactobacillus* orales naturales pueden inhibir el crecimiento  
13 de *S. mutans*, este efecto fue más pronunciado en los sujetos sin caries que en los que tenían  
14 caries activa, un hallazgo que puede explicar en parte el resultado negativo del estudio de Lexner, et al.  
15 (30). En un estudio de Simark-Mattsson, et al. (31) con observación del crecimiento de *S. mutans*  
16 autólogos in vitro, se encontró el mismo resultado.

17 Además de los *Lactobacillus*, recientes estudios apuntan a otros posibles probióticos con  
18 efectos beneficiosos en prevenir la caries. Se ha planteado que las bacterias asociadas a condiciones  
19 orales saludables serán más eficaces que las cepas probióticas tradicionales asociadas al intestino en  
20 aspectos clave como la colonización del lugar oral donde se produce la enfermedad y las funciones de  
21 promoción de la salud oral. Un ejemplo de estos colonizadores activos es *Streptococcus dentisani*,  
22 aislado de la placa dental de individuos sin caries. *S. dentisani* inhibe el crecimiento de los principales  
23 patógenos orales, como *S. mutans* y *S. sobrinus*, mediante la producción de bacteriocinas. También  
24 amortigua el pH ácido extracelular a través de una vía arginolítica. (32)

### 25 **Recuento de *Lactobacillus* spp.**

26 El recuento salival de *Lactobacillus* spp. es un marcador indirecto de la caries dental, algunos  
27 estudios midieron este parámetro en la **Tabla 2**. La prevalencia del de *Lactobacillus* spp disminuyó con  
28 el consumo de *L. rhamnosus* que contiene leche, queso o yogur.

29 Los estudios de Stecksén-Blicks, Lexner, Glavina y Eden, et al. (19,22,29,30) descubrieron que  
30 los recuentos de *Lactobacillus* spp. se mantenían constantes en los bebés, niños y adolescentes con el

1 consumo de *L. rhamnosus*; pero, no es posible comparar directamente los resultados microbianos con  
2 los de trabajos anteriores y los niveles relativamente bajos de *S. mutans* y *Lactobacillus spp* puede ser  
3 el resultado de la técnica de muestreo modificada en la que la recolección no fue precedida por la  
4 masticación. De la misma forma, Tehrani, et al. (25) demostraron que el uso de gotas que contienen *L.*  
5 *rhamnosus*, *L.reuteri* y *Bifidobacterium infantis* durante 2 semanas tampoco tuvo efecto sobre los  
6 recuentos de *Lactobacillus spp.* en niños en edad preescolar.

7 En cambio, los estudios de Ahola y Villavicencio, et al. (21,26) demostraron que el uso de  
8 queso y leche respectivamente que contienen *L. rhamnosus GG* y *L. rhamnosus GG-LC 705* después  
9 de 3 semanas y 9 meses, tuvo como efecto una disminución sobre los recuentos de

10 *Lactobacillus spp.* Este resultado concuerda con los de Cogulu, et al. (33), que observaron una reducción  
11 estadísticamente significativa de *S. mutans* y *Lactobacillus spp.* salivales después de  
12 3 semanas de intervención con probiótico-kéfir, en adultos jóvenes de 20 a 27 años.

13 Existen limitaciones en termino de comparación de resultados porque los estudios  
14 presentan diferentes cepas de *L. rhamnosus* como *L. rhamnosus GG*, *L. rhamnosus GG+LC705*, *L.*  
15 *rhamnosus LB21*, *L. rhamnosus HN001* fueron evaluados en estos estudios, pero, diferentes  
16 cepas de probióticos pueden tener diferentes efectos en la salud oral.

### 17 ***Incidencia de caries***

18 Numerosos estudios clínicos coinciden en que los *Lactobacillus* probióticos provocan un efecto  
19 positivo en la caries dental, posiblemente al interferir en la ecología microbiana de la biopelícula oral.  
20 En los estudios se han utilizado como vehículo leche con adición de diferentes cepas de *L. rhamnosus*.

21 Hasta la fecha sólo se han publicado 5 ensayos controlados aleatorios bien diseñados que  
22 analizan el número de caries dental como marcador de la misma enfermedad (**Tabla 3**). Las cepas  
23 probióticas, la administración, la duración de la intervención y el grupo objetivo variaron según el  
24 estudio. En la mayoría de los estudios (80%), las intervenciones en niños preescolares con consumo  
25 diario de leche con bacterias probióticas añadidas dieron lugar a una reducción de la caries en los grupos  
26 de tratamiento. Los 5 estudios investigaron el efecto a largo plazo de una intervención durante la  
27 infancia.

28 Villavicencio, et al. (29) demostraron que la leche enriquecida con *L. rhamnosus SPI* en los  
29 niños de 3-4 años no tuvo efecto significativo sobre los recuentos de *S. mutans* ni sobre la caries dental  
30 en el seguimiento de nueve meses. En cambio, Nase, Steckslen-Blicks, Rodriguez y Sandoval, et al.

1 (20,22,34,35) demostraron que una intervención con *L. rhamnosus* de varias cepas (respectivamente *L.*  
2 *rhamnosus GG, LB21, SPI*) redujo la prevalencia de lesiones de caries en la dentición primaria.

3 El informe finlandés de Nase, et al. (20) y el estudio sueco de Stecksén-Blicks, et al. (22)  
4 también mostraron una reducción de la frecuencia de otitis media (infección del oído medio) y un menor  
5 uso de antibióticos en los grupos de tratamiento en el estudio de Stecksén-Blicks.

6 Los beneficios de la leche en el control de la caries pueden explicarse por varios aspectos, como  
7 la remineralización del esmalte, el impedimento de la adhesión bacteriana al diente y la obstrucción en  
8 la formación del biofilm bacteriano. (36)

### 9 **Capacidad amortiguadora salival**

10 Las bacterias probióticas producen muchas sustancias que pueden alterar el pH o el potencial  
11 de oxidación/reducción de la placa dental y la saliva, afectando a la supervivencia de  
12 las bacterias cariogénicas (**Tabla 4**).

13 En el estudio de Glavina, Villavicencio y Eden, et al. (19,21,29) en niños, niños preescolares y  
14 bebés, respectivamente, la capacidad amortiguadora aumentó mucho tras el uso de  
15 yogur probiótico o el consumo de leche suplementado en probióticos. Dado que la capacidad de  
16 amortiguación es una medida para aliviar la condición de caries, estos autores recomiendan el uso de  
17 probióticos *L. rhamnosus GG* y *L. rhamnosus HN001* para aumentar la capacidad de  
18 amortiguación de los niños con riesgo de caries. Esta observación confirma la suposición de que el  
19 fosfopéptido de caseína fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) puede influir en el pH o la aplicación de  
20 probióticos puede tener efectos preventivos per se, y puede conducir a la reducción de la producción de  
21 ácido bacteriano y prevenir caries.

22 Sin embargo, en el estudio de Ahola, et al. (26) no hubo cambios significativos entre los grupos  
23 de estudio en la capacidad de amortiguación salival durante la intervención o durante el período  
24 posterior al tratamiento.

25 A pesar del estudio de Villavicencio, et al. (21), no se encontraron estudios en preescolares que  
26 compararan la capacidad de amortiguación salival tras una intervención de leche con probióticos, sin  
27 embargo, las ventajas de incorporar probióticos a los productos lácteos por la capacidad amortiguadora  
28 de la matriz alimentaria y la presencia de componentes lácteos se encuentran en la correlación con la  
29 remineralización del esmalte dental. (37)

### 30 **Limitaciones de los estudios:**

1 Los *L. rhamnosus* no han demostrado una colonización permanente, ni en las intervenciones en  
2 las primeras etapas de la vida ni en los sujetos con una microbiota madura.

3 Por lo tanto, no son capaces de establecerse definitivamente en la cavidad oral, y es necesario un  
4 consumo diario para conseguir un efecto duradero. Otra limitación es que se han realizado pocos  
5 ensayos controlados aleatorios sobre el efecto a largo plazo de las bacterias probióticas sobre el  
6 desarrollo de la caries. Estos pocos estudios se han dirigido a diferentes grupos de edad grupos y han  
7 utilizado diferentes cepas probióticas y diferentes vehículos de administración. Se necesitan  
8 más estudios en para respaldar las débiles pruebas actuales del potencial de reducción de caries de los  
9 probióticos.

10 El *L. rhamnosus* añadido en los diferentes vehículos parece tener un efecto de prevención de las  
11 caries dentales tanto en microbiota inmadura que microbiota madura. Sin embargo, se necesitan  
12 aún más estudios para respaldar su posible beneficio frente a la aparición de la caries.

## REFERENCIAS

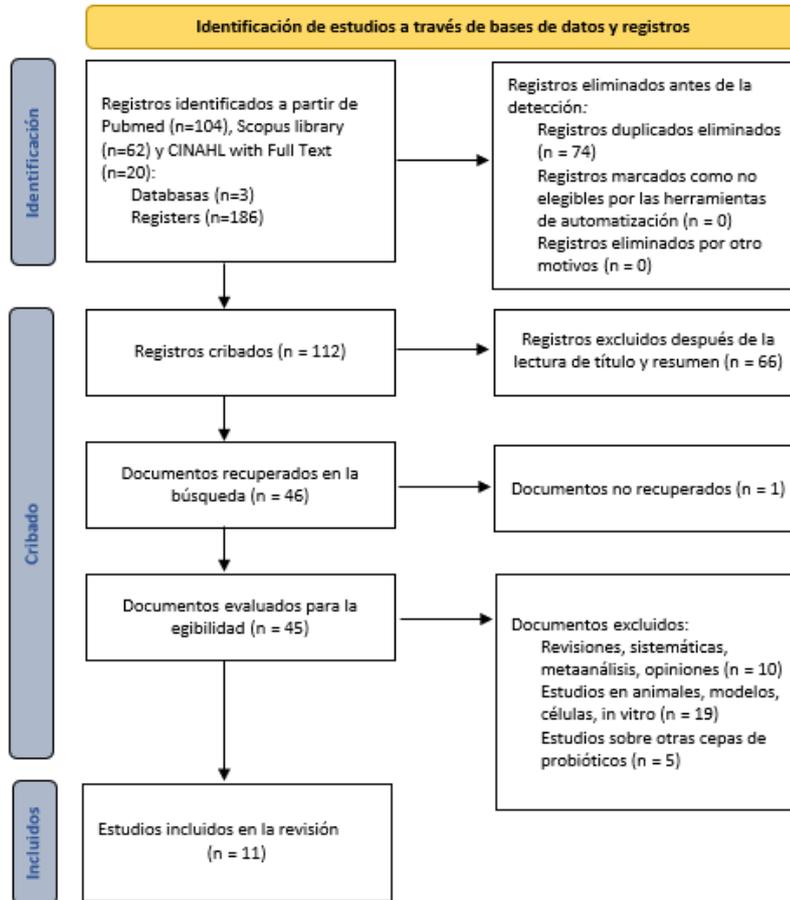
- 13 1. Hasslöf P, Stecksén-Blicks C. Chapter 10: Probiotic bacteria and dental caries. Monographs in Oral  
14 Science. 2019;28:99–107.
- 15 2. Ferreira A, Longbottom ZC. Detection and Assessment of Dental Caries. 1st ed. Ferreira  
16 A, Longbottom ZC, editors. Springer, Cham; 2019.
- 17 3. Arweiler NB, Netuschil L. The Oral Microbiota. Adv Exp Med Biol. 2016;902:45–60.
- 18 4. Negroni M. Microbiología estomatológica. 2nd ed. Negroni M, editor. Buenos aires: Editorial medica  
19 panamericana; 2009.
- 20 5. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. Adv Dent Res.  
21 1994;8(2):263–71.
- 22 6. Pitts N. Understanding Dental Caries. Springer. Goldberg M, editor. Paris; 2016.
- 23 7. Coscarelli Nélida O, Mosconi Etel D, Pólvara Beatriz O, Saporitti Fernando M, Friso Ester O, Bustichi  
24 Gabriela O, et al. BIOQUIMICA DEL MEDIO BUCAL. 2016.
- 25 8. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and  
26 caries. Immunology Letters. 2014 Dec 1;162(2):22–38.
- 27 9. Lin TH, Lin CH, Pan TM. The implication of probiotics in the prevention of dental caries. Applied  
28 Microbiology and Biotechnology. 2018 Jan 1;102(2):577–86.
- 29 10. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Medical microbiology. 8th ed. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M,  
30 editors. Elsevier; 2016.

- 1 11. BijleID MN, Ekambaram M, Lo ECM, Yiu CKY. Synbiotics in caries prevention: A scoping review.  
2 PLoS ONE. 2020 Aug 1;15(8 August).
- 3 12. Zaura E, Keijsers BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy “core microbiome” of oral microbial  
4 communities. *BMC Microbiol.* 2009;9.
- 5 13. Ionescu AC, Hahnel S. *Oral Biofilms and Modern Dental Materials*. 1st ed. Ionescu AC, Hahnel S,  
6 editors. Springer, Cham; 2021.
- 7 14. Piwat S, Teanpaisan R, Thitasomakul S, Thearmontree A, Dahlén G. *Lactobacillus* species and genotypes  
8 associated with dental caries in Thai preschool children. *Mol Oral Microbiol.* 2010 Apr;25(2):157–64.
- 9 15. Hedberg M, Hasslöf P, Sjöström I, Twetman S, Stecksén-Blicks C. Sugar fermentation in probiotic  
10 bacteria--an in vitro study. *Oral Microbiol Immunol.* 2008 Dec;23(6):482–5.
- 11 16. Gómez CFL. *Lactobacillus rhamnosus*: características, morfología.
- 12 17. Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Jané-Salas E. Probiotics and  
13 oral health: A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal.* 2017 May 1;22(3):e282–8.
- 14 18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020  
15 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ.* 2021 Mar 29;372.
- 16 19. Eden E, Topaloğlu A, Özgenç F, Aksu G, Ergin E. Effect of Short-term Probiotic Yogurt Consumption  
17 on Caries Risk Factors in Infants. *Journal of Pediatric Research.* 2019 Mar;6(1):12–7.
- 18 20. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Pönkä A, Poussa T, et al. Effect of Long-Term Consumption  
19 of a Probiotic Bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in Milk on Dental Caries and Caries Risk in Children.  
20 *Caries Research.* 2001;35(6):412–20.
- 21 21. Villavicencio J, Villegas LM, Arango MC, Arias S, Triana F. Effects of a food enriched with probiotics  
22 on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. salivary counts in preschool children: A cluster randomized trial.  
23 *Journal of Applied Oral Science.* 2018;26.
- 24 22. Stecksén-Blicks C, Sjöström I, Twetman S. Effect of long-term consumption of milk supplemented with  
25 probiotic lactobacilli and fluoride on dental caries and general health in preschool children: A cluster-randomized  
26 study. *Caries Research.* 2009;43(5):374–81.
- 27 23. Feng J, Li JY, Zhou XD. Effects of the active compounds of *M. officinalis* on cariogenic bacteria. *Journal*  
28 *of Sichuan University (Medical Science Edition).* 2007 Jun;38(3):456–8.
- 29 24. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *Journal of Clinical*  
30 *Periodontology.* 2017 Mar;44:S12–22.



- 1 25. Tehrani M, Akhlaghi N, Talebian L, Emami J, Keyhani S. Effects of probiotic drop containing *Lactobacillus*
- 2 *rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis*, and *Lactobacillus reuteri* on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* levels.
- 3 *Contemporary Clinical Dentistry*. 2016 Oct 1;7(4):469.
- 4 26. Ahola AJ, Yli-Knuutila H, Suomalainen T, Poussa T, Ahlström A, Meurman JH, et al. Short-term consumption of
- 5 probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Archives of Oral Biology*. 2002;47(11):799–804
- 6 27. Jindal G, Pandey RK, Agarwal J, Singh M. A comparative evaluation of probiotics on salivary mutans streptococci
- 7 counts in Indian children. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2011;12(4):211–5.
- 8 28. Juneja A, Kakade A. Evaluating the effect of probiotic containing milk on salivary mutans streptococci levels.
- 9 *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2012;37(1):9–14.
- 10 29. Glavina D, Gorseta K, Skrinjarić I, Vranić DN, Mehulić K, Kozul K. Effect of LGG yoghurt on *Streptococcus*
- 11 *mutans* and *Lactobacillus* spp. salivary counts in children. *Coll Antropol*. 2012 Mar;36(1):129–32
- 12 30. Lexner MO, Blomqvist S, Dahlén G, Twetman S. Microbiological profiles in saliva and supragingival plaque from
- 13 caries-active adolescents before and after a short-term daily intake of milk supplemented with probiotic bacteria-A pilot study.
- 14 *Oral Health and Preventive Dentistry*. 2010;8(4):383–8.
- 15 31. Simark-Mattsson C, Emilson CG, Håkansson EG, Jacobsson C, Roos K, Holm S. *Lactobacillus*-mediated
- 16 interference of mutans streptococci in caries-free vs. caries-active subjects. *Eur J Oral Sci*. 2007;115(4):308–14.
- 17 32. López-López A, Camelo-Castillo A, Ferrer MD, Simon-Soro áurea, Mira A. Health-associated niche inhabitants as
- 18 oral probiotics: The case of *Streptococcus dentisani*. *Frontiers in Microbiology*. 2017 Mar 10;8(MAR).
- 19 33. Cogulu D, Topaloglu-Ak A, Caglar E, Sandalli N, Karagozlu C, Ersin N, et al. Potential effects of a multistrain
- 20 probiotic-kefir on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. *Journal of Dental Sciences*. 2010 Sep 1;5(3):144–9.
- 21 34. Rodríguez G, Ruiz B, Faleiros S, Vistoso A, Marró ML, Sánchez J, et al. Probiotic compared with standard milk for
- 22 high-caries children. *Journal of Dental Research*. 2016;95(4):402–7.
- 23 35. Sandoval F, Faleiros S, Cabello R, Díaz-Dosque M, Rodríguez G, Escobar A. The consumption of milk
- 24 supplemented with probiotics decreases the occurrence of caries and the salivary concentration of hβD-3 in children. *Clinical*
- 25 *Oral Investigations*. 2021;25(6):3823–30.
- 26 36. Vakil I, Shetty V, Hegde AM. Remineralizing and Anticariogenic Benefits of Puremilk - A Review. *Journal of*
- 27 *Health and Allied Sciences NU*. 2016 Jun;06(02):057–62.
- 28 37. Anand S, Masih U, Yeluri R. Comparative Quantitative Assessments of Salivary Ion Activity Product for
- 29 Hydroxyapatite and Buffering Capacity in Children with Different Caries Experience. *J Clin Pediatr Dent*. 2016 Jan
- 30 1;40(6):480–5.

Anexos artículo:



**Figure 1:** Diagrama de flujo según PRISMA 2020 que ilustra el proceso de búsqueda y selección de la literatura. La figura representa el proceso de búsqueda de los estudios, criterios de selección y razones de exclusión.

ARTICULOS	NÄSE ET AL, 2001	AHOLA ET AL., 2002	STECKSEN- BUCKS ET AL., 2009	LEXNER ET AL., 2010	JINDAL ET AL., 2011	JUNEJA ET AL., 2012	GLAVINA ET AL., 2012	RODRÍGUEZ ET AL., 2016	VILLAVICENCIO ET AL., 2018	EDEN ET AL., 2019	SANDOVAL ET AL., 2021
¿SE ORIENTA EL ENSAYO A UNA PREGUNTA CLARAMENTE DEFINIDA?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿FUE ALEATORIA LA ASIGNACION DE LOS PACIENTES A LOS TRATAMIENTOS?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	no se	si
¿FUERON ADECUADAMENTE CONSIDERADOS HASTA EL FINAL DEL ESTUDIO TODOS LOS PACIENTES QUE ENTRARON EN ÉL?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿SE MANTUVO EL CEGAMIENTO A: - LOS PACIENTES? - LOS CLÍNICOS. - EL PERSONAL DEL ESTUDIO	Si, A los pacientes A los clínicos	Si, A los pacientes A los clínicos	Si, A los pacientes A los clínicos	Si, A los pacientes A los clínicos	Si, A los pacientes A los clínicos Al personal del estudio	Si, A los pacientes A los clínicos	Si, A los pacientes A los clínicos	Si, A los pacientes A los clínicos	Si, A los pacientes A los clínicos Al personal del estudio	No se	Si, A los pacientes A los clínicos
¿FUERON SIMILARES LOS GRUPOS AL COMIENZO DEL ENSAYO?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿AL MARGEN DE LA INTERVENCIÓN EN ESTUDIO LOS GRUPOS FUERON TRATADOS DE IGUAL MODO?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿ES MUY GRANDE EL EFECTO DEL TRATAMIENTO?	si	si	si	si	si	si	si	si	no	no	si
¿PUEDE APLICARSE ESTOS RESULTADOS EN TU MEDIO O POBLACIÓN LOCAL?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿SE TUVIERON EN CUENTA TODOS LOS RESULTADOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA?	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
¿LOS BENEFICIOS A OBTENER JUSTIFICAN LOS RIESGOS Y LOS COSTES?	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	No	Si

**Figure 2:** Riesgo de sesgos según CASPe. En verde: bajo riesgo de sesgo; en naranja: riesgo medio de sesgo; en rojo: alto riesgo de sesgo.

**Tabla 1:** Estudios clínicos que miden el recuento de *Streptococcus mutans* (SM) como indicador de caries. El resultado se refiere al obtenido en el grupo experimental (tratado con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus*), en comparación con el grupo control (sin probiótico).

Referencia	Cepa <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Modo administración	Grupo destinatario	Resultado
Nase et al., 2001 (20)	GG	Leche	1-6 años	SM ↔
Ahola et al., 2002 (26)	GG y LC 705	Queso	18-35 años	SM ↓
Stecksen- Blicks et al., 2009 (22)	LB21	Leche	1-5 años	SM ↔
Lexner et al., 2010 (30)	LB21	Leche	13-17 años	SM ↔
Jindal et al., 2011 (27)	<i>L. rhamnosus</i>	Polvo con bacterias liofilizadas	7-14 años	SM ↓
Juneja et al., 2012 (28)	<i>hct 70</i>	Leche	12-15 años	SM ↓
Glavina et al., 2012 (29)	GG	Yogur	6-10 años	SM ↓
Villavicencio et al., 2018 (21)	GG	Leche	3-4 años	SM ↓
Eden et al., 2019 (19)	<i>HN001</i>	Yogur	6-8 meses	SM ↔

**Tabla 2:** Estudios clínicos que miden el recuento de *Lactobacillus spp.* (LB) como indicador de la caries. El resultado se refiere al obtenido en el grupo experimental (tratado con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus*), en comparación con el grupo control (sin probiótico).

Referencia	Cepa <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Modo administración	Grupo destinatario	Resultado
Ahola et al., 2002 (26)	GG y LC 705	Queso	18-35 años	LB ↓
Stecksen-Blicks et al., 2009 (22)	LB21	Leche	1-5 años	LB ↔
Lexner et al., 2010 (30)	LB21	Leche	13-17 años	LB ↔
Glavina et al., 2012 (29)	GG	Yogur	6-10 años	LB ↔
Villavicencio et al., 2018 (21)	GG	Leche	3-4 años	LB ↓
Eden et al., 2019 (19)	HN001	Yogur	6-8 meses	LB ↔

**Tabla 3:** Estudios clínicos que miden el número de caries dental como indicador de la enfermedad. El resultado se refiere al obtenido en el grupo experimental (tratado con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus*), en comparación con el grupo control (sin probiótico).

Referencia	Cepa <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Modo administración	Grupo destinatario	Resultado
Nase et al., 2001 (20)	GG	Leche	1-6 años	Caries dental ↓
Stecksen-Blicks et al., 2009 (22)	LB21	Leche	1-5 años	Caries dental ↓
Rodríguez et al., 2016 (34)	SP1	Leche	2-3 años	Caries dental ↓
Villavicencio et al., 2018 (21)	GG	Leche	3-4 años	Caries dental ↔
Sandoval et al., 2021 (35)	SP1	Leche	2-3 años	Caries dental ↓

**Tabla 4:** Estudios clínicos que miden la capacidad amortiguadora salival (CA) como indicador de protección contra la caries. El resultado se refiere al obtenido en el grupo experimental (tratado con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus*), en comparación con el grupo control (sin probiótico).

Referencia	Cepa <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Modo administración	Grupo destinatario	Resultado
Ahola et al., 2002 (26)	GG y LC 705	Queso	18-35 años	CA ↔
Glavina et al., 2012 (29)	GG	Yogur	6-10 años	CA ↑
Villavicencio et al., 2018 (21)	GG	Leche	3-4 años	CA ↑
Eden et al., 2019 (19)	<i>HN001</i>	Yogur	6-8 meses	CA ↑